

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 403/12

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Rec'd 10/PTO

06 MAY 2005

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 25 59 211 A1

# Offenlegungsschrift 25 59 211

(11)

(21)

(22)

(43)

Aktenzeichen: P 25 59 211.4

Anmeldetag: 30.12.75

Offenlegungstag: 8. 7. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

30.12.74 USA 537612

13.11.75 USA 631798

(54)

Bezeichnung: Substituierte Indole

(71)

Anmelder: McNeil Laboratories, Inc., Fort Washington, Pa. (V.St.A.)

(74)

Vertreter: Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

(72)

Erfinder: Zelesko, Michael, Warminster; McComsey, David, Hatboro; Pa. (V.St.A.)

DT 25 59 211 A1

BEST AVAILABLE COPY

6.76 609 828/988

36/90

DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS  
PATENTANWALT

2559211  
8 MONCHEN 86,  
P.O. BOX 65 97 87  
SIEBERTSTRASSE 4  
PHONE: (0 89) 47 40 73  
CABLE ADDRESS: BENZOLPATENT MONCHEN  
TELEX 5-23433 VOPAT D

u.Z.: L 545 (Vo/kä)

Case: MN 292

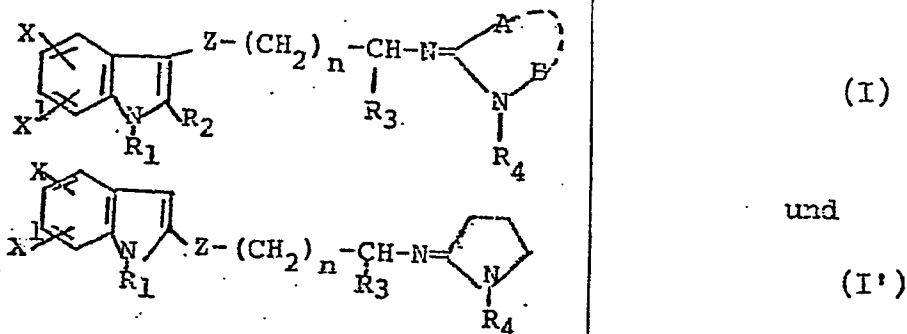
McNEIL LABORATORIES, INC.

Camp Hill Road, Fort Washington, Pa., V.St.A.

" Substituierte Indole "

Priorität: 30. Dezember 1974, V.St.A., Nr. 537 512  
13. November 1975, V.St.A., Nr. 651 793

Die Erfindung betrifft substituierte Indole der allgemeinen Formel

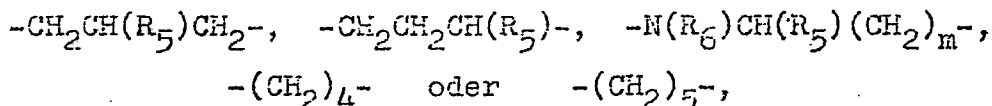


in der X und X<sup>1</sup> Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminoreste oder Acylaminoreste bedeuten, jedoch X und X<sup>1</sup> nicht gleichzeitig Acylaminoreste darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest, einen Alkenyl- oder Alkinyrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, eine gegebenenfalls substitu-

609828/0988

BAD ORIGINAL

ierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe oder einen heterocyclischen Arylalkylrest,  $R_2$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Arylrest und Z eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_4$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen Hydroxyalkyl- oder Alkenylrest, einen Cycloalkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, A und B einzeln niedere Alkylreste bedeuten oder A und B zusammen eine Gruppe der Formel



bilden, wobei  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und  $R_6$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet, m den Wert 1 oder 2 hat und wenn m den Wert 2 hat, der Rest  $R_5$  ein Wasserstoffatom darstellt, und ihre Salze mit Säuren.

Der Ausdruck "niederer Alkyl- und Alkoxyrest" bedeutet unverzweigte oder verzweigte gesättigte Reste mit 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Pentoxy- und Hexoxygruppe. Als Halogenatome kommen Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome in Frage. Die Phenylgruppe kann durch 1 bis 3 niedere Alkyl- und/oder Alkoxyreste und/oder Halogenatome substituiert sein. Beispiele für

609828/0988

Cycloalkylreste sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe. Die Alkenyl- und Alkinylreste können unverzweigte oder verzweigte Reste mit 2 bis etwa 8 Kohlenstoffatomen sein, wie die Vinyl-, Allyl-, 1-Butenyl-, 2-Butenyl-, 2-Methylallyl-, 3-Methyl-2-butenyl-, Propargyl-, 2-Butinyl- und 3-Butinylgruppe.

Die heterocyclischen Arylreste sind 5- bis 10-gliedrige Reste mit mindestens einem Schwefel- und/oder Stickstoff- und/oder Sauerstoffatom als Heteroatom. Spezielle Beispiele sind monocyclische 5- oder 6-gliedrige heteroaromatische Reste mit mindestens einem Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom und bicyclische heteroaromatische Reste mit bis zu 10 Ringgliedern, die als einen der cyclischen Reste einen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring mit mindestens einem Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom enthalten. Spezielle Beispiele für diese Reste sind die Pyridyl-, Chinolyl-, Imidazolyl-, Pyrazinyl-, Pyrrolyl-, Thienyl-, Furanyl-, Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyrazolyl-, Triazolyl-, Oxazolyl- und Pyrimidinylgruppe. Die heterocyclischen aromatischen Reste mit einem Stickstoffheteroatom können gegebenenfalls an den Kohlenstoffatomen und Stickstoffatomen des Ringes substituiert sein. Beispiele für durch niedere Alkylreste substituierte heterocyclische Reste sind die 6-Methyl-2-pyridyl- und 4-Äthyl-2-pyrimidylgruppe. Ein 2-Pyrrolylrest kann beispielsweise auch am Stickstoffatom alkyliert sein und einen N-Alkyl-2-pyrrolylrest bilden. Die Bindung der Kohlenstoffatome an den heterocyclischen Arylrest kann an

irgendeinen der verschiedenen Kohlenstoffatome des heterocyclischen Restes erfolgen, beispielsweise in der 2-, 3- oder 4-Stellung des Pyridylrestes.

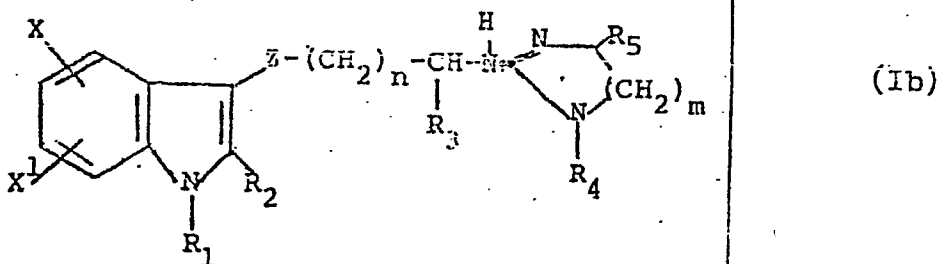
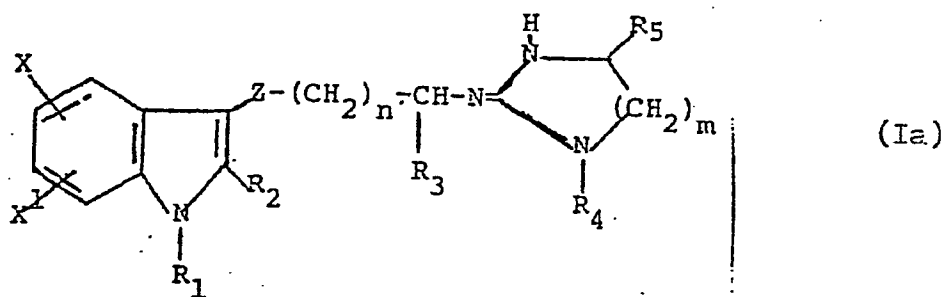
Der Ausdruck "Acylrest" bedeutet Reste niederer aliphatischer Carbonsäuren, wie den Acetyl-, Propionyl- und Butyrylrest.

Als Acylrest kommen ferner Reste in Frage, die sich von gegebenenfalls substituierten Benzoesäuren ableiten, wie der Benzoyl- und p-Methylbenzoylrest.

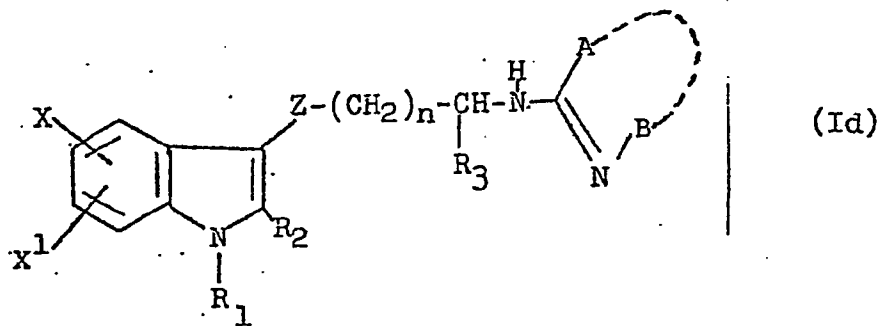
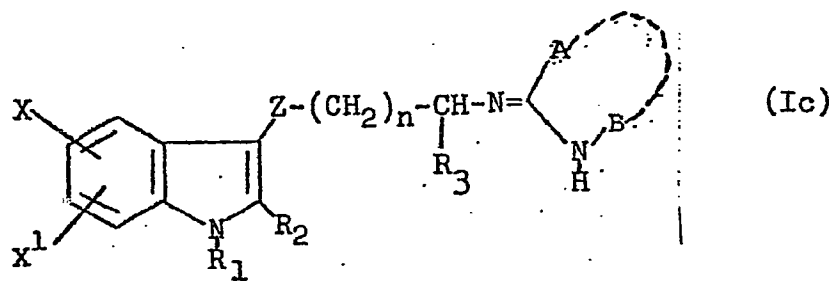
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine andere Bedeutung hat als ein Wasserstoffatom. Insbesondere sind Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt, in der  $R_1$  einen niederen Alkyl- oder einen Alkenylrest darstellt. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und  $X^1$  Wasserstoffatome,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom und Z eine Thiogruppe bedeuten, n den Wert 1 hat,  $R_2$  einen niederen Alkylrest und die Gruppierung A--B die Trimethylengruppe darstellt.

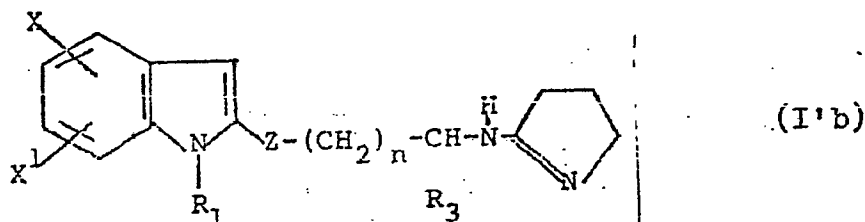
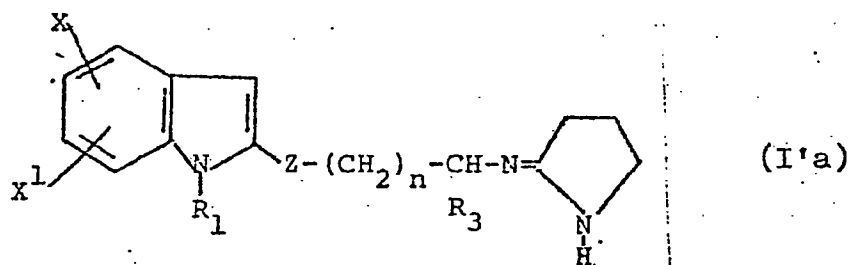
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die Gruppierung A--B die Gruppe  $NHCH(R_5)(CH_2)_m$  darstellt, können in zwei tautomeren Formen vorkommen, die folgende allgemeine Formel Ia und Ib haben:

609828/0988

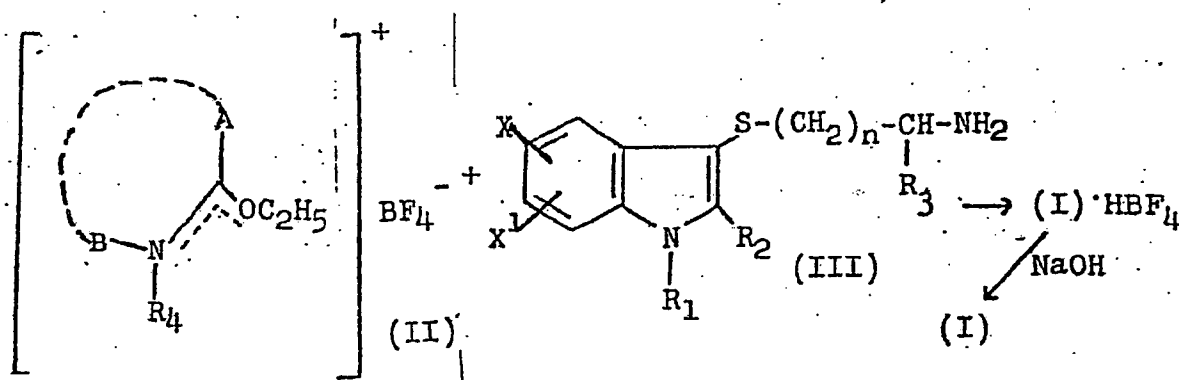


Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I', in der  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet, können ebenfalls in zwei verschiedenen tautomeren Formen vorkommen, die folgende allgemeine Formel Ic und Id sowie I'a und I'b haben.





Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thio-  
gruppe bedeutet, werden vorzugsweise durch Umsetzen des ent-  
sprechenden Fluoborats einer Verbindung der allgemeinen Formel  
II mit dem entsprechenden 3-(Aminoalkylmercapto)-indol der all-  
gemeinen Formel III hergestellt. Die Umsetzung verläuft  
nach folgendem Reaktionsschema:

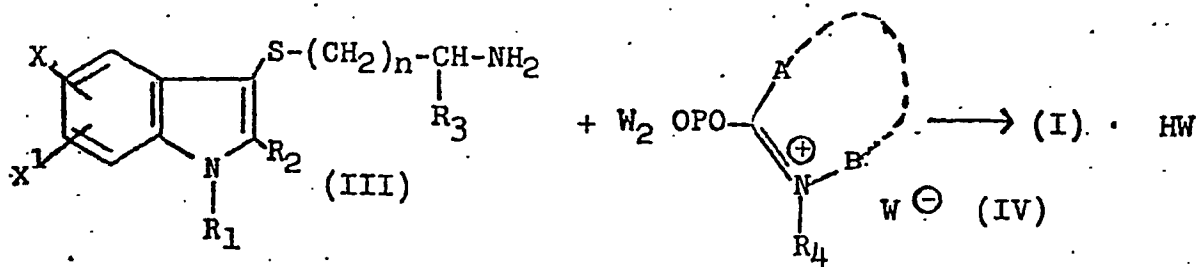


X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, B und n haben die vorstehend angegebene  
Bedeutung. Das Fluoborat wird in geringem Überschuß eingesetzt.  
Vorzugsweise wird die Umsetzung in einem organischen Lösungsmit-

609828/0988

tel durchgeführt, beispielsweise einem niederen aliphatischen Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder tert.-Butanol, einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem niederen halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichloräthan, oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol. Die Umsetzung kann in einem verhältnismäßig breiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Die Umsetzung verläuft bereits bei Raumtemperatur, zur Beschleunigung der Reaktion können jedoch auch erhöhte Temperaturen angewendet werden. Das entstandene Fluoborat der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird in üblicher Weise in die freie Base verwandelt, beispielsweise durch Umsetzen mit einer stärkeren Base, wie einem Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thio-Gruppe bedeutet, können auch nach zwei anderen Methoden hergestellt werden. In der ersten Methode wird die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel III mit einem geringen Überschuß der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV zur Verbindung der allgemeinen Formel I in Form ihres Salzes mit einer Säure umgesetzt. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:

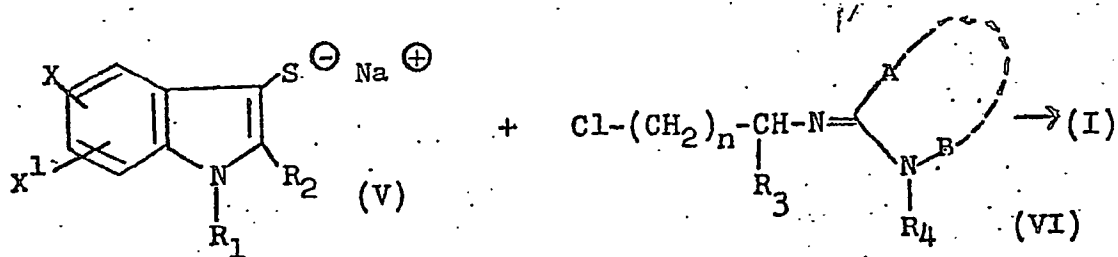


609828/0988



X, X<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, B und n haben die vorstehende Bedeutung. W bedeutet ein Chlor- oder Bromatom. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem halogenierten niederen Alkan, wie Chloroform, Dichlormethan oder Dichloräthan, durchgeführt. Die Umsetzung kann in einem verhältnis<sup>mäßig</sup>/breiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die andere Methode zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung des Natriumsalzes eines 3-Indolylmercaptans der allgemeinen Formel V in wäbrig alkalischem Medium mit einer stöchiometrischen Menge der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel VI. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



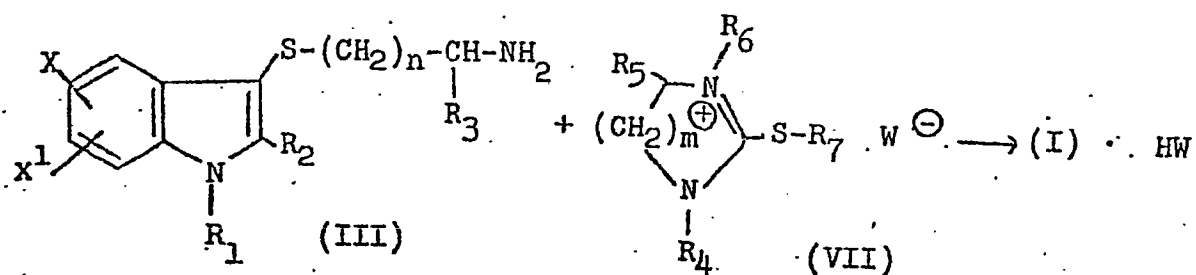
X, X<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, B und n haben die vorstehende Bedeutung. Die Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel der vorgenannten Art durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann in einem verhältnismäßig breiten Bereich liegen. Die Umsetzung bei Raumtemperatur wird bevorzugt, jedoch können er-

609828/0988

höhte Temperaturen zur Beschleunigung der Umsetzung angewendet werden.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf die vorstehend beschriebene Weise in die freien Basen überführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thio-Gruppe und die Gruppierung A--B die Gruppe  $-N(R_6)CH(R_5)(CH_2)_m$  bedeutet, können auch durch Umsetzung eines Mercaptoindols der allgemeinen Formel III mit einem Alkylthioimidazolinsalz oder Alkylthiotetrahydropyrimidinsalz der allgemeinen Formel VII hergestellt werden. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



$X$ ,  $X^1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  und  $n$  haben die vorstehende Bedeutung.  $W$  ist ein Anion, das sich beispielsweise von einer Mineralsäure ableitet, wie ein Halogenidion, und  $R_7$  bedeutet einen niederen Alkylrest. Vorzugsweise werden die Verbindungen in stöchiometrischen Mengen umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem niederen aliphatischen Alkohol, wie Äthanol, Isopropanol oder 2-Methylpropanol, durchgeführt. Auch diese

Umsetzung kann in einem verhältnismäßig breiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf die vorstehend beschriebene Weise in die freien Basen überführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der Z eine Thio-Gruppe und  $R_3$  ein Wasserstoffatom darstellt, können durch Umsetzung des entsprechenden Indolin-2-thions der allgemeinen Formel XX mit dem entsprechenden Halogennitril der allgemeinen Formel XXI in einem inerten Lösungsmittel der vorgenannten Art hergestellt werden. Vorzugsweise wird das Halogennitril im Überschuß eingesetzt. Die Umsetzung kann in einem verhältnismäßig breiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Die Umsetzung bei Raumtemperatur ist bevorzugt. Das entstandene Nitril der allgemeinen Formel XXII wird isoliert und nach üblichen Methoden gereinigt. Diese in der 1-Stellung unsubstituierten Nitrile können nach üblichen Methoden in der 1-Stellung zu den entsprechenden Nitrilen der allgemeinen Formel XXIII substituiert werden.

Die Nitrile der allgemeinen Formel XXIII werden hierauf mit einem Reduktionsmittel, wie Diboran oder einem Gemisch von Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid, reduziert. Diese Umsetzung wird in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Verwendung eines großen Überschusses an Reduktionsmittel

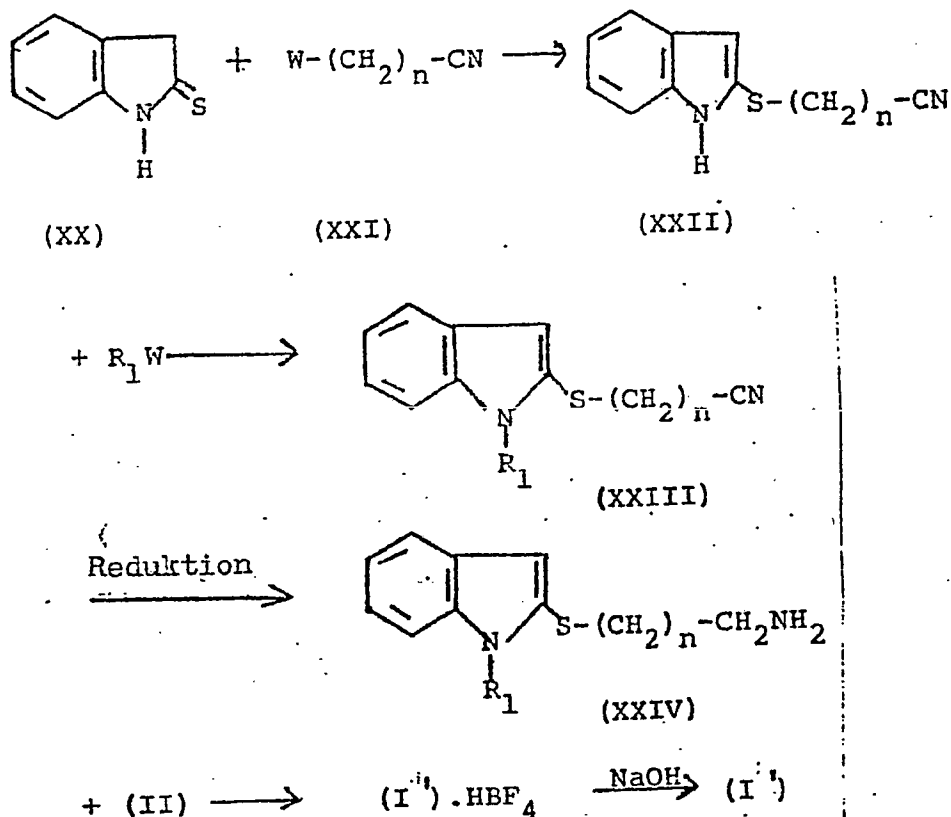
609828/0988

durchgeführt. Die Reduktion kann in einem verhältnismäßig breiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Das Arbeiten bei Raumtemperatur wird bevorzugt, doch können auch erhöhte Temperaturen angewendet werden, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen. Nach beendeter Reduktion wird überschüssiges Reduktionsmittel zersetzt, im Falle von Diboran mit einer Mineralsäure, und bei Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumchlorid mit einer Base. Die entstandenen Amine der allgemeinen Formel XXIV werden entweder als Salz oder freie Basen erhalten.

Die Amine der allgemeinen Formel XXIV können mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II auf die vorstehend beschriebene Weise zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I' umgesetzt werden.

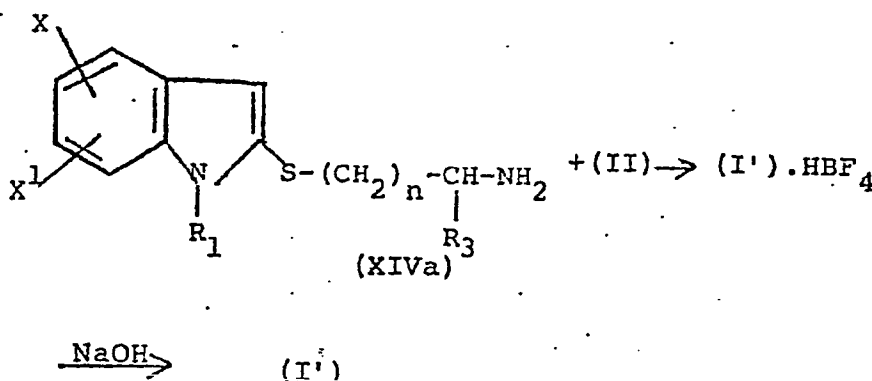
Die Indolin-2-thione sind entweder bekannt oder können nach dem in J. Med. Chem., Bd. 16 (1973), S. 131 und Chem. and Pharm. Bull. (Tokyo), Bd. 17 (1969), S. 550 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die vorstehend beschriebenen Umsetzungen werden durch folgendes Reaktionsschema erläutert:

609828/0988

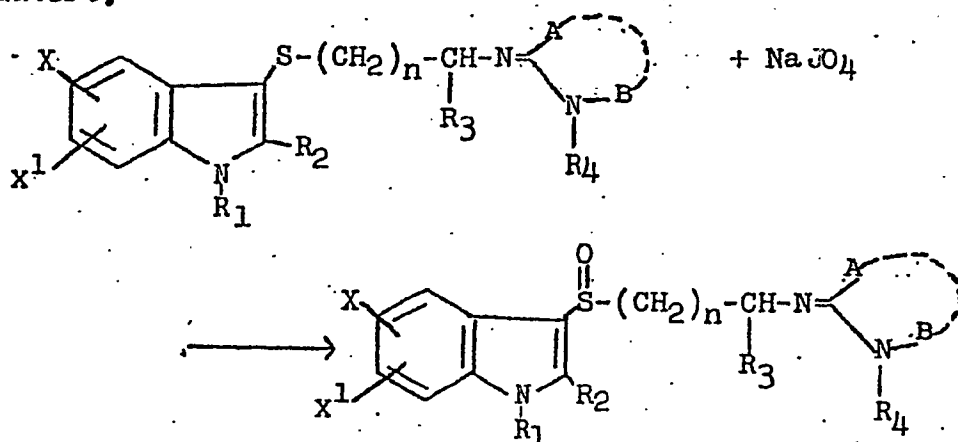


Die Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der Z eine Thio-  
gruppe und  $R_3$  nicht auf ein Wasserstoffatom beschränkt ist,  
können in gleicher Weise wie vorstehend beschrieben, aus Verbin-  
dungen der allgemeinen Formel XXIVa hergestellt werden. Die Ver-  
bindungen der allgemeinen Formel XXIVa sind entweder bekannt  
oder können nach dem in der US-PS 3 655 016 beschriebenen Ver-  
fahren hergestellt werden. Die Umsetzung wird durch folgendes  
Reaktionsschema erläutert:

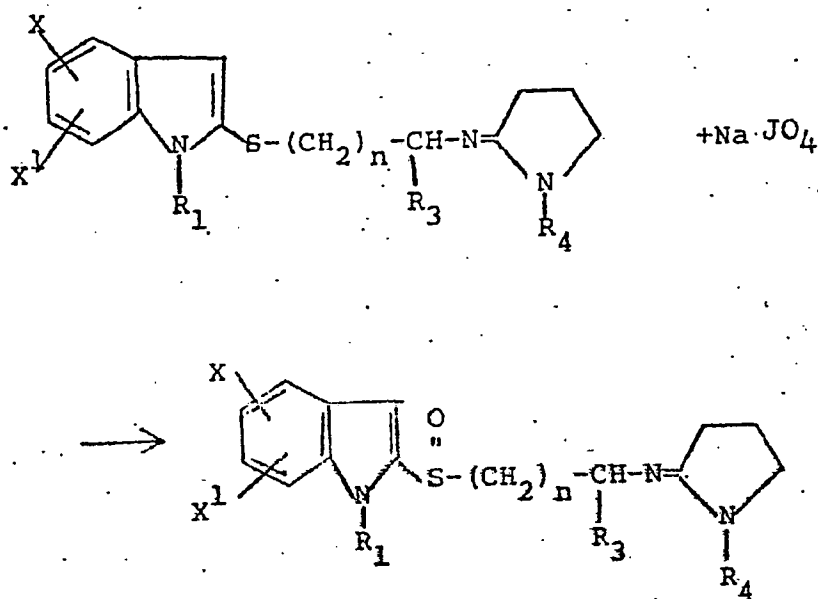
609828/0988



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I', in der Z eine Sulfinylgruppe bedeutet, können durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thio- gruppe bedeutet, mit Natriummetaperjodat in einem organischen Lösungsmittel der vorstehend beschriebenen Art hergestellt werden. Vorzugsweise wird das Natriummetaperjodat in geringem Überschuß eingesetzt. Die Reaktionstemperatur kann in einem verhältnismäßig breiten Bereich liegen, die Oxidation wird jedoch vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt. Erhöhte Temperaturen können zur Beschleunigung der Umsetzung angewendet werden. Diese Umsetzung wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



609828/0988



X, X<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A, B und n haben die vorstehend angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I', in der Z eine Sulfonylgruppe bedeutet, können durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' hergestellt werden, in der Z eine Thio- oder Sulfinylgruppe bedeutet. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid oder eine Persäure im Überschuß eingesetzt. Die Umsetzung kann in einem organischen Lösungsmittel der vorstehend genannten Art oder einer Carbonsäure, wie Essigsäure oder Propionsäure, und vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

609828/0988

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' fallen im allgemeinen in Form der freien Basen an. Die freien Basen können mit einer anorganischen oder organischen Säure in die entsprechenden Salze überführt werden. Beispiele für verwendbare Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexansulfaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Phenoxybenzoesäure und 2-Acetoxybenzoesäure. Die Salze können in üblicher Weise wieder in die freien Basen überführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' und ihre Salze sind Arzneistoffe, die die Herzfrequenz vermindern. Dies hat folgender Versuch ergeben:

An einem anästhetisierten Hund wird eine bilaterale Vagotomie durchgeführt. In Abständen von 15 Minuten werden zwei Dosen von Aminophyllin (5 mg/kg i.v.) injiziert. Die blutdrucksenkende Wirkung des Aminophyllins aktiviert die Druckrezeptoren des Carotis-Sinus, der seinerseits das sympathische Nervensystem stimuliert und reflektorisch die Herzfrequenz erhöht. 15 Minuten nach der zweiten Dosis von Aminophyllin wird die zu untersuchende Verbindung intravenös injiziert und ihr Einfluß auf die Herzfrequenz innerhalb eines Zeitraumes von 30 Minuten gemessen.

609828/0988



Verbindungen mit einer die Herzfrequenz vermindernenden Wirkung von mindestens 18 Sinusschlägen/Minute während eines Zeitraums von mindestens 5 Minuten werden als aktiv angesehen. Diese Verbindungen können zur Behandlung von Angina pectoris eingesetzt werden, da die Herzfrequenz den Sauerstoffverbrauch des Herzens bestimmt.

Die Verbindungen der Erfindung zeigen bei dem vorstehend beschriebenen Versuch bei Dosen von etwa 0,25 bis 18,5 mg/kg Körpergewicht Aktivität.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' und ihre Salze sind auch Inhibitoren der Thrombocytenaggregation. Die Verbindungen werden unter Verwendung einer durch Collagen induzierten Aggregation bei einer Endkonzentration von 100  $\mu$ Mol in thrombocytenreichem Plasma durch Trübungsmessung nach der Methode von G.V.R. Born, Nature, Bd. 194 (1962), S. 927, untersucht. Die Ergebnisse werden als Durchschnitt der prozentualen Hemmung der Aggregation ausgedrückt. Alle Verbindungen der Erfindung sind zwar in dem vorstehend beschriebenen Versuch aktiv, die bevorzugten Verbindungen für diese Indikation sind jedoch diejenigen der allgemeinen Formel I, in der Y eine Methylengruppe und Z eine Thiogruppe bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' hemmen auch die Magensaftsekretion. Dies hat folgender Versuch ergeben. Weiblichen Ratten vom Sprague-Dawley-Stamm wird die zu untersuchende Verbindung intraduodenal (i.d.) in einer Dosis von 2,5

609828/0988

bis 40 mg/kg Körpergewicht injiziert. Vor dem Versuch müssen die Ratten, die einzeln in Käfigen gehalten werden, 24 Stunden hungern. Es wird ihnen jedoch Wasser angeboten. Am Versuchstag werden die Ratten gewogen und es werden diejenigen Tiere ausgewählt, deren Gewicht innerhalb eines Bereichs von  $\pm 20$  g liegt. Die Operation wird unter schwacher Äthernarkose durchgeführt. Sobald die Ratte betäubt ist, werden ihre Zähne mit einer Zange extrahiert. Der Bauch wird etwa 1 1/2 cm lang median aufgeschnitten, und der Magen und das Duodenum werden freigelegt. Sofern der Magen und das Duodenum mit Futter bzw. Futterrückständen gefüllt ist, wird die Ratte für den Versuch nicht verwendet. / Mit Nahtmaterial 4-0 wird eine Tabaksbeutelnaht am Magenfundus durchgeführt. Dabei wird darauf geachtet, daß keine Blutgefäße in diesem Bereich durchstoßen werden. In den Magen wird im Zentrum der Tabaksbeutelnaht ein kleiner Einschnitt gemacht, und eine Kanüle, die aus einem kleinen Rohr mit einem Flansch an einem Ende besteht, wird in den Magen eingesetzt. Die Tabaksbeutelnaht wird um den Flansch fest verschlossen. Unmittelbar darauf wird die zu untersuchende Verbindung in einer Menge von 0,5 ml/100 g Ratte intraduodenal injiziert. Für jede Dosis werden im allgemeinen drei Ratten verwendet. Kontrollratten erhalten lediglich den Träger, gewöhnlich 0,5prozentige wäßrige Methylcelluloselösung. Nach Verabfolgung der zu untersuchenden Verbindung werden die Bauchdecke und die Haut gleichzeitig mit 3 bis 4 jeweils 18 mm breiten Wundklammern geschlossen, und ein Sammelrohr wird in die Kanüle eingesetzt. Jede Ratte wird sodann in einen Kasten gesetzt, der mit einem Längsschlitz versehen ist, so daß die Kanüle frei hängen und die Ratte sich ungezwungen

609828/0988

bewegen kann. Nach einer Stabilisierungszeit von 30 Minuten wird das Sammelrohr an der Kanüle entfernt und durch ein sauberes Rohr ersetzt und der Magensaft aufgefangen. Der Magensaft wird nach 1 Stunde entnommen. Am Ende des Versuchs wird die Kanüle entfernt und die Ratte getötet.

Der aufgefangene Magensaft wird in ein Zentrifugenröhrchen gegeben und zentrifugiert. Das Volumen wird abgelesen, und 1 ml Aliquot des Überstandes wird in ein Becherglas gegeben, das 100 ml destilliertes Wasser enthält. Die Lösung wird mit 0,01 n Natronlauge bis zum pH-Wert 7 titriert. Es wird das Volumen, die titrierbare Säure und die Gesamtsäure bestimmt. Das Volumen ist die Gesamtmenge an Magensaft ohne Sediment. Die titrierbare Säure (Milliäquivalente/Liter) ist diejenige Menge an 0,01 n Natronlauge, die zur Titration der Säure bis zum pH-Wert 7 erforderlich ist. Die Gesamtsäure ist die titrierbare Säure multipliziert mit dem Volumen. Die Ergebnisse werden als prozentuale Hemmung bezogen auf die Kontrolltiere angegeben. Eine 50prozentige Hemmung ist das Kriterium für eine aktive Verbindung.

Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze besitzen weitere pharmakologische Wirkungen der nachstehend beschriebenen Art. Insbesondere haben Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thiogruppe darstellt,  $R_1$  einen cyclischen Rest, wie eine Cycloalkyl-, Phenyl-, substituierte Phenyl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, und A--B einen niederen Alkylrest, die Gruppe  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_5)\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  be-

609828/0988

deutet, antiarrhythmische Wirkung. Ferner hemmen sie die durch Epinephrin und Coffein stimulierte Lipolyse. Dies haben folgende Versuche ergeben.

#### Vorhoffarrhythmietest

Der rechte Vorhof des Herzens eines anästhetisierten Hundes wird durch Thoracotomie und Zurückziehen des Pericards freigelegt. Vorhofflimmern, bestimmt durch Standard EKG Ableitung (II) wird durch Aufbringen von 2 Tropfen einer 10prozentigen Acetylcholinlösung auf den Vorhof induziert. Sodann wird der Vorhof mit einem Spatel gestrichen. Die Flimmerzeit wird bestimmt. Zwei Kontrollperioden des Flimmerns werden in 15minütigen Abständen erzeugt. Die zu untersuchende Verbindung wird 10 Sekunden nach der nächsten Induktion des Flimmerns intravenös verabfolgt. Eine Verbindung wird als aktiv angesehen, wenn sie die Flimmerzeit um mindestens 50 % vermindert. Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind aktiv in Dosen von etwa 1,0 bis 18,5 mg/kg Körpergewicht.

#### Durch Epinephrin stimulierte Lipolyse

Zwei Nebenhoden-Fettpolster von Ratten werden in Krebs-Ringer-Bicarbonatpuffer in Gegenwart von 5 µg/ml Epinephrin-bitartrat 1 Stunde inkubiert. Eines der Fettpolster wird als Kontrolle verwendet, und die zu untersuchende Verbindung wird dem anderen Fettpolster vor der Inkubation in solcher Menge zugesetzt, daß die Endkonzentration der zu untersuchenden Verbindung 1,0 mMol beträgt. Das Ausmaß der Lipolyse wird durch Bestimmung der Glycerinbildung nach einer Modifikation der doppelten Enzymme-

609828/0988

thode von Oeland, Biochemische Zeitschrift Bd. 329 (1957), S. 313, bestimmt. Verbindungen, die die Glycerinproduktion zu mehr als 30 % bei einer Konzentration von 1,0  $\mu$ Mol hemmen oder signifikant sind bei einer 95prozentigen Vertrauensgrenze, werden als aktiv angesehen.

#### Coffein-stimulierte Lipolyse

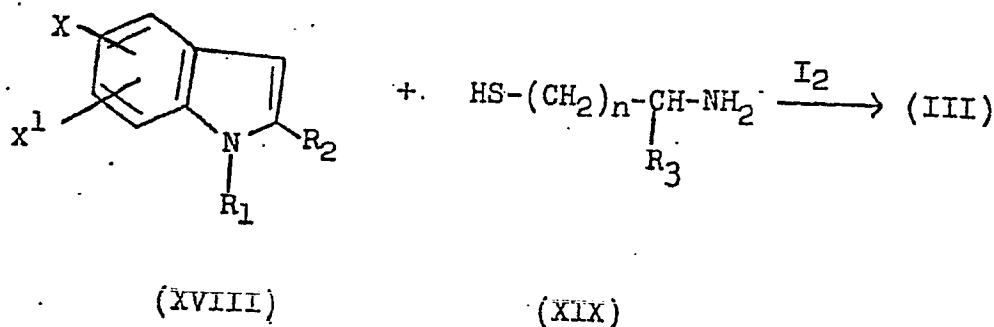
Das Verfahren ist das gleiche wie bei der Epinephrin stimulierten Lipolyse, anstelle von Epinephrin wird jedoch Coffein in einer Konzentration von 1,0  $\mu$ Mol verwendet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können unmittelbar durch Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XVIII mit einem Aminoalkylmercaptan der allgemeinen Formel XIX unter Zusatz einer wäßrigen Lösung von Jod oder eines Peroxids, wie Wasserstoffperoxid oder Natriumperoxid, als Oxidationsmittel hergestellt werden. Vorzugsweise werden die drei Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem niederen aliphatischen Alkohol durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann in einem verhältnismäßig breiten Bereich liegen. Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit können erhöhte Temperaturen angewendet werden. Vorzugsweise wird die Umsetzung jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung wird unter Ausschluß von Luft, beispielsweise unter Stickstoff als Schutzgas durchgeführt.

Nach beendeter Umsetzung wird der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt

609828/0988

in üblicher Weise gereinigt. Die Umsetzung wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



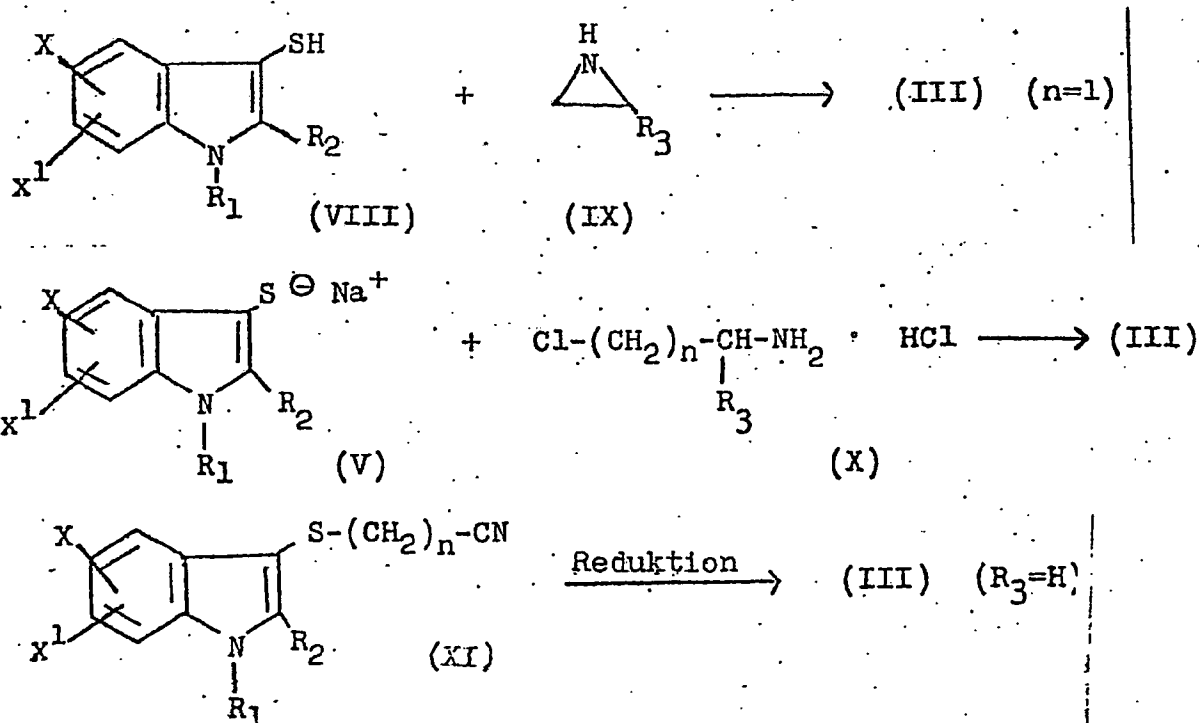
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können auch nach drei weiteren Methoden hergestellt werden. Nach der ersten Methode werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der n den Wert 1 hat, aus dem entsprechenden 3-Indolylthiol der allgemeinen Formel VIII und dem entsprechenden Aziridin der allgemeinen Formel IX hergestellt. Die Umsetzung wird in einem niederen aliphatischen Alkohol durchgeführt. Vorzugsweise werden die Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Während des Mischens der beiden Reaktionspartner wird gekühlt, danach wird die Umsetzung bei Raumtemperatur zu Ende geführt. Die Reaktionstemperatur ist jedoch nicht kritisch, und die Umsetzung kann auch bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden.

In der zweiten Methode werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der n den Wert 1 oder 2 hat, aus dem entsprechenden Natriumsalz des 3-Indolylmercaptans der allgemeinen Formel V in wässrig alkalischer Lösung mit dem entsprechenden Chloralkylamin-hydrochlorid der allgemeinen Formel X hergestellt. Vor-

609828/0988

zugswise wird das Hydrochlorid durch Zusatz eines molaren Überschusses der Base oder vorzugsweise des Salzes des 3-Indolylmercaptans neutralisiert. Es können jedoch auch stöchiometrische Mengen der Reaktionspartner verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, sie kann jedoch auch bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden.

In der dritten Methode werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der  $n$  den Wert 1 oder 2 hat und  $R_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Reduktion des entsprechenden Indol-3-ylthioalkylnitrils der allgemeinen Formel XI hergestellt. Die Reduktion erfolgt auf die vorstehend beschriebene Weise mit Diboran oder einem Gemisch von Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid. Das Reaktionsgemisch wird auf die vorstehend beschriebene Weise aufgearbeitet. Diese drei Reaktionen verlaufen nach folgendem Reaktionsschema:



X,  $X^1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  haben die vorstehend angegebene Bedeutung.

609828/0988

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können in Form der freien Basen isoliert werden. Die freien Basen können mit Säuren der vorstehend beschriebenen Art in die entsprechenden Salze überführt werden.

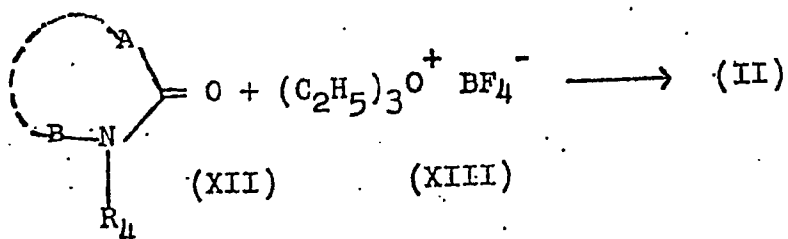
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Darüber hinaus besitzen diese Verbindungen selbst pharmakologische Eigenschaften. Sie hemmen die Aggregation der Thrombocyten. Dies wurde durch den vorstehend beschriebenen Versuch nachgewiesen. Ferner sind bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel III wirksame Mittel zur Verminderung der Herzfrequenz, insbesondere wenn der Rest  $R_1$  einen niederen Alkoxy-nieder-alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylrest, die Methyl- oder Isopropylgruppe bedeutet. Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel III verkürzen das Vorhofflimmern und können daher als Antiarrhythmie Mittel eingesetzt werden, insbesondere wenn  $R_3$  eine Methylgruppe,  $R_2$  eine Phenylgruppe oder  $R_1$  eine Methyl- oder Isopropylgruppe bedeutet und alle anderen Substituenten Wasserstoffatome darstellen und  $n$  den Wert 1 hat.

Bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel III sind neu, insbesondere diejenigen, bei denen mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  und  $X^1$  eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom und  $n$  den Wert 2 oder 3 hat. Diese Verbindungen und ihre Salze werden ebenfalls beansprucht.

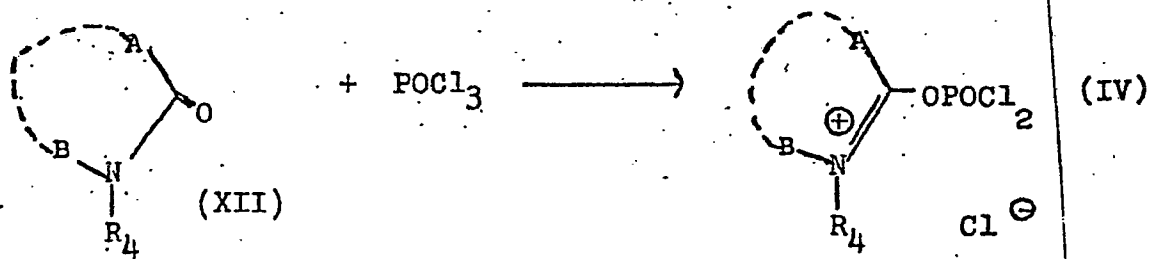
609828/0988



Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der A, B und  $R_4$  die vorstehende Bedeutung haben, mit Triäthylxoniumfluorborat (XIII) nach dem in Chemische Berichte, Bd. 89 (1956), S. 2065 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Umsetzung wird in einem organischen Lösungsmittel und vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der A, B und  $R_4$  die vorstehende Bedeutung haben, mit Phosphoroxychlorid in Benzol nach dem in Chemische Berichte, Bd. 94 (1961), S. 2278 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Diese Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in der X,

609828/0988

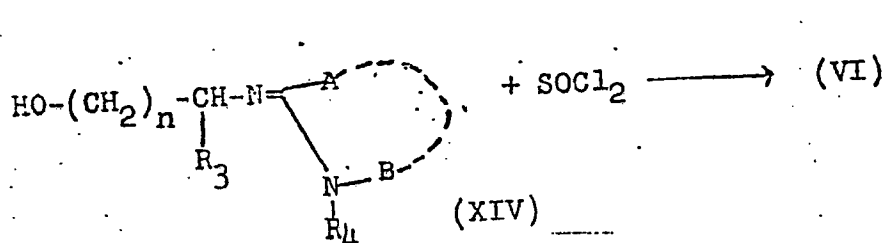
$X^1$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die vorstehende Bedeutung haben, mit Natronlauge hergestellt werden. Diese Umsetzung und die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII ist in Tetrahedron Letters, 4465 (1969), beschrieben. Vorstufen für die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können nach dem in J. Org. Chem., Bd. 21 (1956), S. 1015 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können auch durch Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XVIII mit Thioharnstoff in Gegenwart eines Oxidationsmittels hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Reaktionspartner in stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Beispiele für verwendbare Oxidationsmittel sind Jod-Kaliumjodid, Wasserstoffperoxid, Kaliumperjodat und Natriumhypochlorit. Die Oxidation kann bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen bis zur Rückflußtemperatur durchgeführt werden. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind Wasser, niedere aliphatische Alkohole, Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, und Glykole. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsprodukt mit einer konzentrierten Lösung einer starken Base, wie Natronlauge, vorzugsweise unter Erhitzen, behandelt. Es werden die Verbindungen der allgemeinen Formel V erhalten.

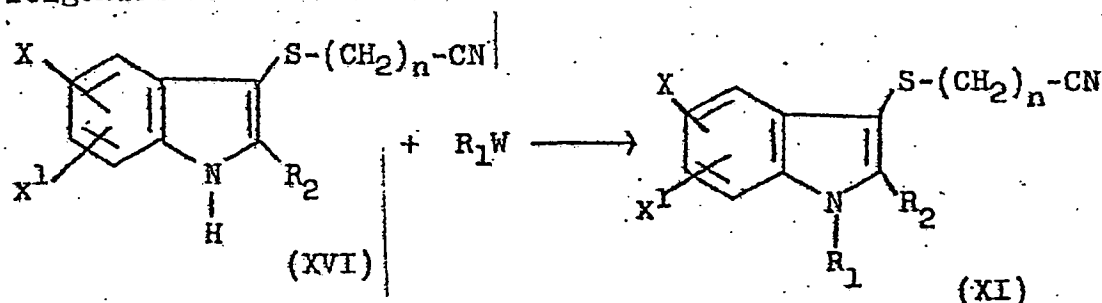
Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XIV, in der  $R_3$ ,  $R_4$ , A und B die vorstehende Bedeutung haben, mit Thionylchlorid hergestellt werden. Die Umsetzung wird in einem inerten

609828/0988

organischen Lösungsmittel und unter Ausschluß von Sauerstoff durchgeführt. Vorzugsweise wird Thionylchlorid in großem Überschuß verwendet. Die Reaktionsteilnehmer werden vorzugsweise bei etwa 0°C miteinander vermischt, und die Umsetzung wird bei erhöhten Temperaturen durchgeführt. Das Gemisch wird vorzugsweise bei Raumtemperatur gerührt und schließlich unter Rückfluß gekocht. Diese Umsetzung wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können durch Umsetzen einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI in einem organischen Lösungsmittel mit einem Halogenid  $\text{R}_1\text{W}$  in wäßrig alkalischer Lösung und in Gegenwart von Benzyltriäthylammoniumchlorid hergestellt werden. Das Alkylhalogenid wird vorzugsweise in molarem Überschuß eingesetzt. Es können jedoch auch stöchiometrische Mengen verwendet werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt, und sie verläuft nach folgendem Reaktionsschema:

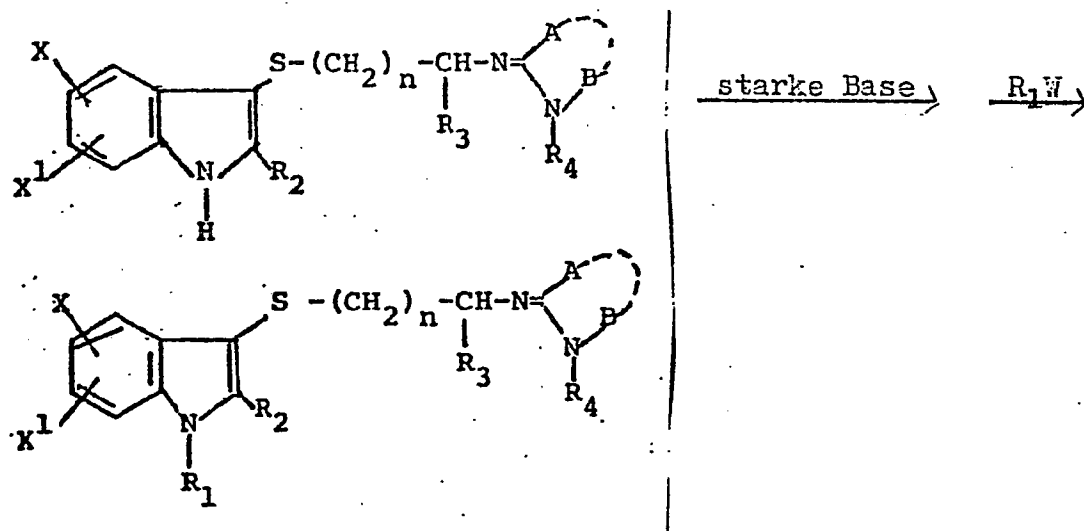


X,  $\text{X}^1$ ,  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  haben die vorstehende Bedeutung; W ist ein

609828/0988

Halogenatom, vorzugsweise ein Jodat.

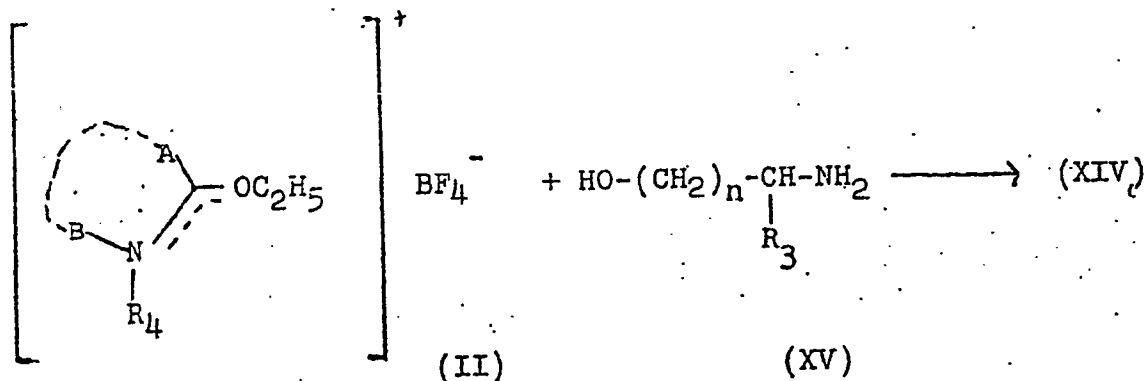
Die in der 1-Stellung substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' können auch durch Umsetzung der in der 1-Stellung unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' mit einer starken Base und anschließend mit dem entsprechenden Halogenid  $R_1W$  in einem inerten organischen Lösungsmittel hergestellt werden. Beispiele für verwendbare starke Basen sind Natriumhydrid, Lithiumhydrid und Natriumamid. Die unsubstituierte Verbindung wird vorzugsweise mit der Base langsam vermischt. Als Halogenid wird vorzugsweise das Jodid oder Bromid eingesetzt, das Chlorid kann jedoch ebenfalls verwendet werden. Das Produkt wird in üblicher Weise isoliert und gereinigt. Diese Umsetzung wird durch folgendes Reaktionsschema erläutert:



Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIV können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit einem Aminoalkanol der allgemeinen Formel XV in einem organischen

609828/0988

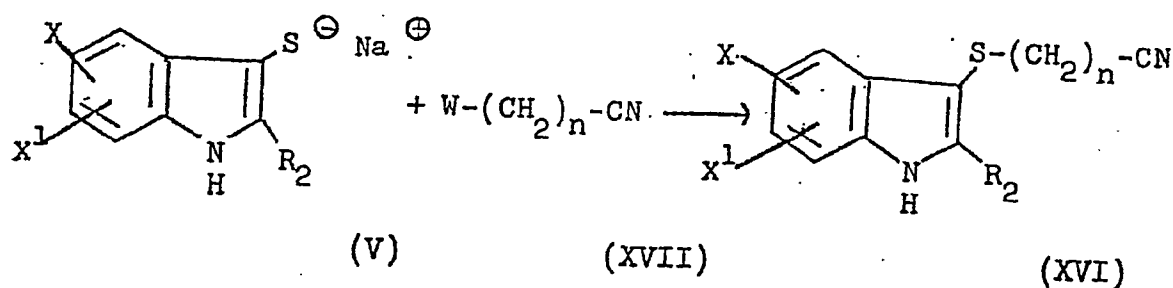
Lösungsmittel unter Verwendung stöchiometrischer Mengen der Reaktionspartner hergestellt werden. Die Reaktionstemperatur kann in einem verhältnismäßig breiten Bereich liegen. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt. Erhöhte Temperaturen können ebenfalls angewendet werden. Die Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:



A, B und n haben die vorstehende Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XVI können durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel V in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einem Halogenalkylnitril der allgemeinen Formel XVII in wäßrig alkalischer Lösung hergestellt werden. Die Reaktionspartner werden vorzugsweise in stöchiometrischen Mengen verwendet. Die Reaktionstemperatur kann in einem verhältnismäßig breiten Bereich liegen. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit können jedoch auch erhöhte Temperaturen angewendet werden. Die Umsetzung verläuft nach folgendem Reaktionsschema:

609828/0988



X, X<sup>1</sup>, R<sub>2</sub> und n haben die vorstehende Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis X, XII, XV und XVII bis XIX sind grōßtenteils bekannt und werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

##### 3-Indolylthiol

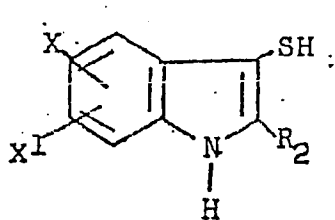
240 Teile Methanol werden mit 23,4 Teilen Indol, 15,2 Teilen Thioharnstoff sowie 1 n Kaliumjodidlösung und Jod in solcher Menge versetzt, daß jeder Reaktionsteilnehmer in einem Äquivalent pro Äquivalent Indol vorliegt. Das Gemisch wird 16 Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt S-[3-Indolyl]-isothiuroniumjodid in farblosen Kristallen vom F. 214 bis 216°C. Die Verbindung wird mit überschüssiger konzentrierter Natronlauge und 10 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas auf 80°C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird die entsprechende Lösung des Natriumsalzes von 3-Indolylthiol erhalten. Die Lösung wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Hierbei fällt das reine 3-Indolylthiol aus, das abfiltriert

609828/0988

und getrocknet wird. F. 100 bis 101°C.

### Beispiel 2

Gemäß Beispiel 1, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen der entsprechend substituierten Indole, werden folgende 3-Indolylthiole hergestellt:



<u>X</u>	<u>X<sup>1</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>
H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
5-CH <sub>3</sub> O-	H	H
H	H	-CH <sub>3</sub>
5-Cl	H	H
5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	H	
H	H	
H	H	
H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	H	
5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	H
5-Br	H	H
7-CH <sub>3</sub>	H	H

609828/0988

Gegebenenfalls kann die erhaltene Lösung des Natriumsalzes der 3-Indolylthiole als solche in die nächste Stufe eingesetzt werden.

B e i s p i e l 3

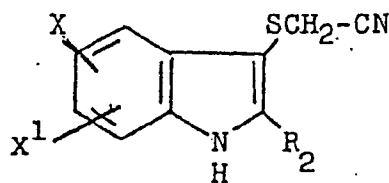
3-Indolylthioacetonitril

Die gemäß Beispiel 1 hergestellte Lösung des Natriumsalzes von 3-Indolylthiol wird mit 12,1 Teilen Chloracetonitril und 70 Teilen Diäthyläther versetzt. Das Gemisch wird 16 Stunden unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Danach wird die Ätherlösung abgetrennt. Die wäßrige Lösung wird mit 400 Teilen Dichlormethan und sodann mit 140 Teilen Diäthyläther extrahiert. Die organischen Lösungen werden vereinigt, mit verdünnter Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein brauner kristalliner Feststoff. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol wird die Titelverbindung vom F. 52 bis 54,5°C erhalten.

B e i s p i e l 4

Gemäß Beispiel 3, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen der in Beispiel 2 erhaltenen Natriumsalze von 3-Indolylthiolen, werden folgende 3-Indolylthioalkylnitrile hergestellt:





<u>X</u>	<u>X<sup>1</sup></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>F., °C</u>
H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	150-153
5-CH <sub>3</sub> O-	H	H	106-110
H	H	-CH <sub>3</sub>	137-138
5-Cl	H	H	106-107,5
5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	61-63
H	H		
H	H		
H	H		
H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
H	H		
5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	H	
5-Br	H	H	
7-CH <sub>3</sub>	H	H	

Gegabenenfalls können die erhaltenen 3-Indolylthioacetonitrile als Lösung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

609828/0988

B e i s p i e l 5

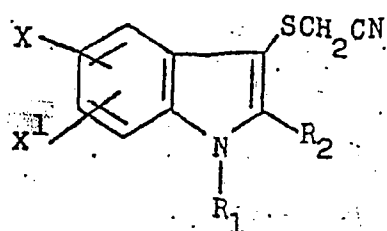
1-Methylindol-3-ylthioacetonitril

Das in Beispiel 3 erhaltene 3-Indolylthioacetonitril wird in 100 Teilen Diäthyläther gelöst und mit dem gleichen Volumen 50prozentiger Natronlauge versetzt. Sodann wird das Gemisch mit 2 Teilen Benzyltriäthylammoniumchlorid und hierauf unter Kühlung mit 56,8 Teilen Methyljodid versetzt. Das Gemisch wird verschlossen etwa 16 Stunden gerührt. Danach wird die erhaltene Lösung mit 500 Teilen Diäthyläther und 650 Teilen Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit verdünnter Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Sodann werden die Extrakte vereinigt, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt die Titelverbindung als Rohprodukt, die aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol unkristallisiert wird. F. 92,5 bis 93,5°C.

B e i s p i e l 6

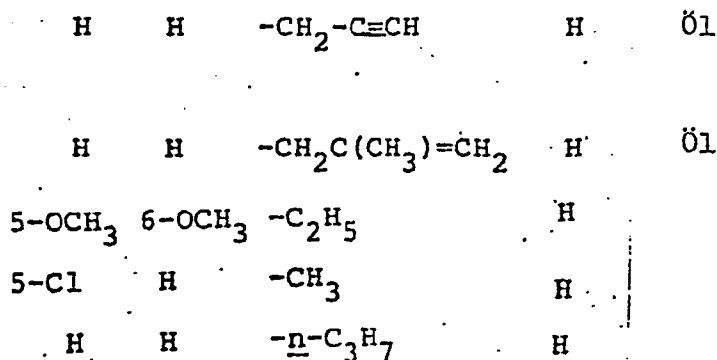
Gemäß Beispiel 5, jedoch unter Verwendung der entsprechenden, in 1-Stellung unsubstituierten 3-Indolylthioacetonitrile, werden die in der 1-Stellung substituierten 3-Indolylthioacetonitrile erhalten.

609828/0988



<u>X</u>	<u>X¹</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>F., °C</u>
H	H	C₂H₅	H	37,5-39
H	H	1-C₃H₇	H	Ö1
H	H	-CH₃	-CH₃	133-138
H	H		H	Ö1
H	H	-CH₂C₆H₅	H	Ö1
H	H	-CH₂CH₂OCH₃	H	Ö1
H	H	-CH₂	H	Ö1
H	H	-n-C₈H₁₇	H	Ö1
H	H	-CH₂-	H	Ö1
H	H	-CH₂CH=CH₂	H	45-47
H	H	-C₆H₅	H	
H	H		H	
H	H		H	
H	H	-CH₂-	H	

609828/0988



### Beispiel 7

#### 3-[(2-Aminoäthyl)-thio]-1-methylindol-fumarat

Eine Lösung von 45 Teilen 1-Methylindol-3-ylthioacetonitril in 80 Teilen Tetrahydrofuran wird unter Kühlung langsam mit 415 Teilen einer 1 molaren Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 16 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Sodann werden weitere 112,5 Teile Diboran zugesetzt, und das Gemisch wird weitere 16 Stunden gerührt. Die erhaltene Lösung wird unter Rühren langsam mit verdünnter Salzsäure versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung aufhört. Dies erfordert etwa 6 Stunden. Sodann wird die Lösung mit 1 n Natronlauge alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird dreimal mit jeweils 150 Teilen Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden dreimal mit verdünnter Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und sodann auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt. In die erhaltene Lösung wird Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Dabei fällt das Hydrochlorid aus. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Äthylace-

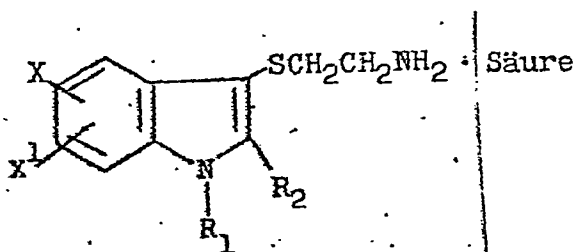
609828/0988

tat wird die Titelverbindung als Hydrochlorid vom F. 159 bis 160,5°C erhalten.

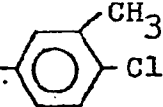
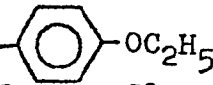
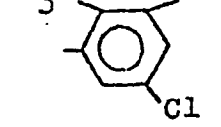
Zur Herstellung des Fumarats wird die konzentrierte Ätherlösung weiter eingeeengt und das erhaltene gelbe Öl in Methanol aufgenommen und mit einer Lösung von 9 Teilen Fumarsäure in Methanol versetzt. Sodann wird das Lösungsmittel langsam abdestilliert und gleichzeitig Isopropanol zugegeben. Das entstandene Fumarat wird aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol unkristallisiert. F. 169°C (Zers.).

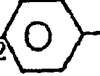



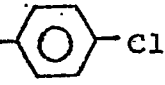
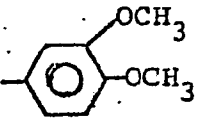
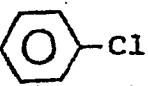
#### B e i s p i e l 8

Gemäß Beispiel 7, jedoch unter Verwendung der entsprechenden 3-Indolylthioacetonitrile, werden folgende 3-[(2-Aminoäthyl)-thio]-indole hergestellt:



609828/0988

<u>X</u>	<u>X<sup>1</sup></u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>Säure</u>	<u>F., °C.</u>
H	H	H	H	HCl	212-215
5-CH <sub>3</sub> O-	H	H	H	HCl	192-196
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1/2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	181-182
H	H	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	176-177,5
H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	HCl	161-165
H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	125-126,5
5-Cl	H	H	H	HCl	245-247,5 (Zers.)
5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	HCl	197-198°
H	H	H	CH <sub>3</sub>	-	124-127°
H	H	H		-	
H	H	H		-	
H	H	H		-	
5-Cl	H	CH <sub>3</sub>	H		

<u>X</u>	<u>X</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>2</sub></u>	<u>Säure</u>	<u>F., °C</u>
H	H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		
H	H	H	-CH <sub>2</sub>  -Cl		
5-OCH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	H	H		
H	H		H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	160-161
H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	147-148
H	H	-CH <sub>2</sub> 	H	1/2 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	168-170
H	H	-n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	152-153
H	H	-CH <sub>2</sub> 	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	166-167
H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		
H	H		H		
H	H		H		
H	H	-CH <sub>2</sub> 	H		
H	H	-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	136,5-141
5-Br	H	H	H		
7-CH <sub>3</sub>	H	H	H		
H	H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	1/2 C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	159,5-160,5
H	H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	158-159°
H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	183-185°
H	H	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	151,5-153

609828/0988

B e i s p i e l 9

3-(2-Aminopropylthio)-indol

Eine Lösung von 4,9 Teilen des gemäß Beispiel 1 hergestellten 3-Indolylthiols in 24 Teilen wasserfreiem Methanol wird mit 1,71 Teilen Propylenimin versetzt. Das Gemisch wird unter Stickstoff als Schutzgas 40 Minuten gerührt. Danach wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Diäthyläther gelöst und die Ätherlösung dreimal mit jeweils 50 Teilen 1 n Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit 180 Teilen Diäthyläther gewaschen und sodann mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht. Die wäßrig-alkalische Lösung wird sodann dreimal mit jeweils 60 Teilen Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden zweimal mit jeweils 50 Teilen 1 n Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Ätherlösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der kristalline Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und zur Entfärbung mit Aktivkohle versetzt. Danach wird die Aktivkohle abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert das Rohprodukt aus. Nach Umkristallisation aus Benzol wird die reine Titelverbindung vom F. 110,5 bis 112,5°C erhalten.

B e i s p i e l 10

Gemäß Beispiel 9, jedoch unter Verwendung einer entsprechenden Menge Aziridin, wird das 3-[(2-Aminoäthyl)-thio]-indol vom F. 87 bis 89°C erhalten.

609828/0988



## B e i s p i e l 11

3-/(3-Aminopropyl)-thio/-indol

Eine gemäß Beispiel 1 aus 63,8 Teilen 3-Indolylthiuroniumjodid hergestellte wäßrig-alkalische Lösung von 3-Indolylthiol wird unter Rühren tropfenweise mit einer wäßrigen Lösung von 13,0 Teilen 3-Chlorpropylamin-hydrochlorid versetzt. Das Gemisch wird weitere 3 Stunden unter Stickstoff als Schutzgas gerührt und danach mit 280 Teilen Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird dreimal mit jeweils 150 Teilen 1 n Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Stehen. Das Produkt wird aus Äthylacetat und sodann aus Benzol unter Zusatz einer geringen Menge Aktivkohle umkristallisiert. Es wird die reine Titelverbindung vom F. 72,5 bis 73,5°C erhalten.

## B e i s p i e l 12

3-/2-(1-Methyl-2-imidazolinylamino)-äthylthio/-indolfumarat

Eine Lösung von 25,8 Teilen 1-Methyl-2-methylthio-2-imidazolin-hydrochlorid und 19,2 Teilen gemäß Beispiel 9 hergestelltes 3-/2-(2-Aminoäthyl)-thio/-indol in 160 Teilen Isopropanol wird unter Lichtausschluß 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wird mit 90 Teilen 2 n Natronlauge versetzt und das erhaltene Gemisch mit 400 Teilen Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird zweimal mit verdünnter Natronlauge und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt das rohe kristalline 3-/2-(1-Methyl-2-

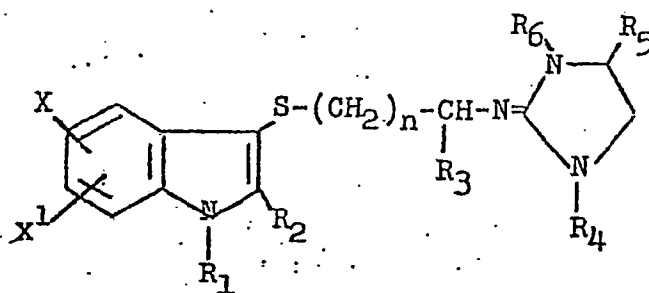
609828/0988

2559211

imidazolinylamino)-äthylthio/7-indol, das durch Auflösen in heißem Methanol und Zusatz einer Lösung von 10,8 Teilen Fumarsäure in Methanol in das Fumarat überführt wird. Durch Zusatz von Isopropanol und Abkühlen kristallisiert das Fumarat aus der Lösung aus. Nach zweimaliger Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol wird die Titelverbindung vom F. 198,5°C (Zers.) erhalten.

### Beispiel 15

Gemäß Beispiel 12, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen der entsprechenden Alkylthioimidazoline und der entsprechenden 3-(Aminoalkylthio)-indole, werden die Verbindungen folgender allgemeiner Formel erhalten:



<u>X</u>	<u>X¹</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>n</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
5-CH₃O	H	H	H	1	H	CH₃	H	H
H	H	H	H	1	H	CH₃	H	CH₃
H	H	H	H	2	H	CH₃	C₆H₅	H
5-Cl	H	CH₃	H	1	CH₃	CH₃	H	C₂H₅

609828/0988

B e i s p i e l 14

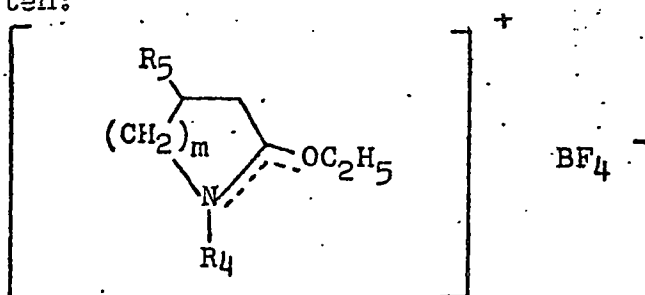
O-Äthyl-N-methylpyrrolidonium-fluoborat

Eine Lösung von 7,76 Teilen Epichlorhydrin in 14 Teilen wasserfreiem Diäthyläther wird langsam mit einer Lösung von 15,9 Teilen Bortrifluorid-ätherat in 14 Teilen wasserfreiem Diäthyläther versetzt. Das Gemisch wird sodann unter Feuchtigkeitsausschluß 3 1/2 Stunden gerührt. Danach wird der Äther vom entstandenen festen Triäthylloxonium-tetrafluoborat dekantiert. Das Produkt wird zweimal mit wasserfreiem Diäthyläther gewaschen und sodann im Stickstoffstrom getrocknet.

Das getrocknete Produkt wird in 26 Teilen wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit einer Lösung von 8,32 Teilen N-Methyl-2-pyrrolidon in 26 Teilen wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Sodann wird das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß 6 Stunden gerührt. Es wird die Titelverbindung erhalten. Die Verbindung kann durch Verdampfen des Lösungsmittels isoliert werden, sie wird jedoch vorzugsweise ohne vorherige Isolierung in Lösung verwendet.

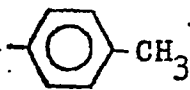
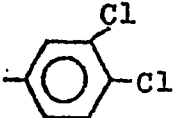
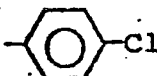
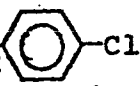

B e i s p i e l 15

Gemäß Beispiel 14, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen des entsprechenden Pyrrolidons oder Piperidons, werden folgende Fluoborate erhalten:



609828/0988

2559211

$\underline{R_4}$	$\underline{R_5}$	$\underline{m}$
H	H	1
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1
CH <sub>3</sub>	H	2
CH <sub>3</sub>		1
CH <sub>3</sub>		1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1
-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1
	H	1
-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1
-CH <sub>2</sub> 	H	1
	H	1
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	1
-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	1
-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	1

609828/0988

## B e i s p i e l 16

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol

Eine Suspension von 16,0 Teilen gemäß Beispiel 7 hergestelltem 3- $\sqrt{2}$ -(2-Aminoäthyl)-thio $\sqrt{7}$ -indol-hydrochlorid in Natronlauge wird mit 230 Teilen Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wird mit 1 n Natronlauge und Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Sodann wird das Benzol unter vermindertem Druck abdestilliert und das zurückbleibende rote Öl in 60 Teilen wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die erhaltene Lösung wird zu der gemäß Beispiel 14 hergestellten Lösung des Fluoborats gegeben, und das Gemisch wird 18 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die erhaltene braune Lösung wird sodann zweimal mit 60 Teilen 20prozentiger Natronlauge extrahiert und über Kaliumcarbonat getrocknet. Hierauf wird das Dichlormethan unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt die rohe freie Base der Titelverbindung, die aus Isopropanol umkristallisiert wird. Die reine Titelverbindung schmilzt bei 143,5 bis 145,5°C.

## B e i s p i e l 17

Gemäß Beispiel 16, jedoch unter Verwendung äquivalenter Mengen der entsprechenden 3-(Aminoalkylthio)-indol-hydrohalogenide und der gemäß Beispiel 14 oder 15 hergestellten entsprechenden Fluoborate werden folgende Verbindungen hergestellt:

3- $\sqrt{3}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-propylthio $\sqrt{7}$ -indol-hydrochlorid, F. 216,5 bis 218,5°C;

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-propylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 178,5 bis 180°C;

609828/0988

2559211

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -1-methyl-indol-Halbsalz der 2-Butendicarbonsäure, F. 186 bis 189°C;  
5-Methoxy-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 154 bis 157°C (im Mörser zerrieben);  
1-Äthyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol-cyclohexansulfamat, F. 113,5 bis 115,5°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -2-methyl-indol, F. 167 bis 168,5°C (im Mörser zerrieben);  
1,2-Dimethyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol-2-butendicarboxylat, F. 149 bis 150°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -2-phenyl-indol, F. 181 bis 183,5°C;  
5-Chlor-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 164,5 bis 165,5°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-4-phenyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 162 bis 163°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol-saccharinat, F. 124 bis 124,5°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(2-Pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol-saccharinat, F. 141 bis 142°C;  
3- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-butylthio $\sqrt{7}$ -indol-2-butendicarboxylat, F. 172,5 bis 173,5°C;  
1-(1-Methyläthyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 82 bis 84°C;  
5-Äthyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol, F. 131,5 bis 132,5°C;  
2-(3-Methyl-5-chlorphenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol;

609828/0988

2-(4-Äthoxyphenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-  
äthylthio/-indol;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Äthyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-2-(2-methoxy-  
5,5-dichlorphenyl)-indol;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-4-p-tolyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-  
indol;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-2-pyrrolidinyldenamino)-  
äthylthio/-indol;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-benzyl-  
indol-cyclohexylsulfamat-monohydrat, F. 133 bis 134°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-(2-methoxy-  
äthyl)-indol-cyclohexylsulfamat, F. 107,5 bis 109°C;  
1-Cyclopentyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl)-2-pyrrolidinyldenamino)-äthyl-  
thio/-indol-benzoat, F. 108,5 bis 110°C;  
1-(2-Furanylmethyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-  
äthylthio/-indol-2-butendicarboxylat, F. 167 bis 168,5°C;  
1-Cyclopropylmethyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-  
äthylthio/-indol-2-butendicarboxylat, F. 133 bis 134°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-(2-propenyl)-  
indol-cyclohexylsulfamat, F. 105 bis 107,5°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-(n-octyl)-  
indol-fumarat, F. 98 bis 100°C;  
3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-phenylin-  
dol-cyclohexylsulfamat;  
1-(4-Chlorphenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthyl-  
thio/-indol-benzoat;  
1-(4-Chlorbenzyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-  
äthylthio/-indol-benzoat;

609828/0988

2559211

- 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinylden-amino)-äthylthio/-indol-benzoat;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-(2-propenyl)-indol-cyclohexylsulfamat, F. 114,5 bis 115,5°C;
- 5,6-Dimethoxy-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 2-Benzyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 2-(4-Chlorbenzyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3-{2- $\sqrt{1}$ -(Dimethylamino)-äthylidenamino/-äthylthio}-indol-cyclohexylsulfamat, F. 174 bis 176,5°C;
- 5-Brom-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-Phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-(4-Chlorphenyl)-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-Benzyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-(4-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3- $\sqrt{2}$ -(1-Cyclopentyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;
- 3-{2- $\sqrt{1}$ -(2-Hydroxyäthyl)-2-pyrrolidinyldenamino/-äthylthio}-indol;
- 3-{2- $\sqrt{1}$ -(2-Propenyl)-2-pyrrolidinyldenamino/-äthylthio}-indol;
- 3-{2- $\sqrt{1}$ -(2-Propinyl)-2-pyrrolidinyldenamino/-äthylthio}-indol;
- 1-(2-Methyl-2-propenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinylden-amino)-äthylthio/-indol, F. 126,5 bis 128°C;
- 7-Methyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol;

609828/0988



2559211

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-1-propyl-indol-2-naphthalinsulfonat, F. 98,5 bis 100,5°C;

3-{2- $\sqrt{1}$ -(2-Propenyl)-2-pyrrolidinyllidenamino/-äthylthio}-indol-2-butendicarboxylat, F. 115 bis 117°C.

#### B e i s p i e l 18

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-indol

Eine Lösung von 23,8 Teilen N-Methyl-2-pyrrolidinon in 450 Teilen wasserfreien Benzol wird tropfenweise mit einer Lösung von 36,7 Teilen Phosphoroxychlorid in 70 Teilen wasserfreiem Benzol versetzt. Die erhaltene farblose Lösung wird unter Stickstoff als Schutzgas 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene gelbe Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und innerhalb 20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 38,4 Teilen 3- $\sqrt{1}$ -(2-Aminoäthyl)-thio/-indol in 90 Teilen wasserfreiem Benzol versetzt. Das Gemisch wird unter Stickstoff als Schutzgas 4 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und sodann 18 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 300 Teilen Wasser und 120 Teilen 50prozentiger Natronlauge alkalisch gemacht und auf dem Dampfbad erwärmt, bis der ölige Komplex vollständig zersetzt ist. Die Benzolschicht wird abgetrennt und die wäßrige Lösung zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein öliges Feststoff, der zweimal aus einem Gemisch von Isopropanol und Pentan umkristallisiert wird. Es wird die Titelverbindung vom F. 143 bis 144°C erhalten.

609828/0988

B e i s p i e l 19

3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-indol

Das gemäß Beispiel 14 erhaltene Produkt wird mit einer Lösung von 4,27 Teilen 2-Aminoäthanol in 260 Teilen Dichlormethan versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterbleibt das Rohprodukt als Fluoborat. Das Fluoborat wird in die freie Base überführt, die ihrerseits in das 2-(Pyrrolidinyllidenamino)-äthanol-perchlorat vom F. 67 bis 69°C überführt wird.

Eine Lösung von 3,5 Teilen der freien Base in 130 Teilen wasserfreiem Chloroform wird bei 0°C innerhalb 15 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas mit 8,4 Teilen Thionylchlorid tropfenweise versetzt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Schließlich wird das Gemisch 30 Minuten unter Stickstoff als Schutzgas unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Chloroform und überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt das Rohprodukt, das in Dichlormethan gelöst wird. Die Lösung wird mit 6 n Natronlauge kräftig verrührt. Danach wird die Dichlormethanschicht abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt das 2-(Chloräthylimino)-pyrrolidin.

Eine alkalische Lösung von gemäß Beispiel 1 aus 7,65 Teilen 3-Indolylthiuroniumjodid hergestelltem 3-Indolylthiol wird zweimal mit 175 Teilen Diäthyläther gewaschen. Sodann wird die wäßrige Lösung unter Stickstoff als Schutzgas mit einer Lösung des

609828/0988

auf die vorstehend beschriebene Weise hergestellten 2-(Chlor-äthylimino)-pyrrolidins in Diäthyläther versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Ersatz des verdampften Diäthyläthers wird Dichlormethan zugegeben. Die organische Lösung wird abgetrennt und die wäßrige Lösung mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt das Produkt als bernsteinfarbenes Öl, das beim Ankratzen langsam kristallisiert. Das Produkt wird aus einem Gemisch von Isopropanol und Petroläther umkristallisiert. Es wird das reine 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylthio/-indol erhalten. Das IR-Absorptionsspektrum des reinen Produkts ist mit einer authentischen Probe identisch, die nach einem Alternativverfahren hergestellt wurde.

#### B e i s p i e l 20

##### 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylsulfinyl/-indol-hemifumarat-hydrat

Eine Lösung von 8,7 Teilen der Verbindung von Beispiel 19 in 70 Teilen Methanol wird mit 8,2 Teilen Natriummetaperjodat und 3,5 Teilen Wasser unter Rühren versetzt. Danach wird das Gemisch 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das auskristallisierte Natriumjodat wird abfiltriert und mit Methanol ausgewaschen. Die Waschlösung wird mit dem Filtrat vereinigt und das Gemisch mit einer Lösung von Fumarsäure in Methanol angesäuert. Sodann wird das Methanol abdestilliert und gleichzeitig wird Isopropanol zugegeben. Die Titelverbindung kristallisiert als Rohprodukt

609828/0988

aus. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Aceton schmilzt die reine Titelverbindung bei 154,5 bis 157,5°C.

#### B e i s p i e l 21

##### 3-(2-Aminoäthyl)-thioindol-hydrochlorid

Eine Lösung von 1,17 Teilen Indol und 1,13 Teilen 2-Aminoäthylmercaptan in 12 Teilen Methanol wird unter Stickstoff als Schutzgas langsam mit 11 Teilen einer 1 molaren wässrigen Jodlösung versetzt und 1 Stunde gerührt. Danach wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 2 Teilen konzentrierter Salzsäure angesäuert und die erhaltene wässrige Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Die Suspension der wässrigen Lösung und der Feststoffe wird sodann mit Natronlauge alkalisch gemacht und zweimal mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Sodann wird der Äther unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt die freie Base, d. h. das 3-(2-Aminoäthyl)-thioindol als orange-farbenes Öl. Das Öl wird in einem Gemisch von Diäthyläther und Methanol gelöst, und in die Lösung wird Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Es wird das kristalline Hydrochlorid der Titelverbindung erhalten. F. 212 bis 215°C.

#### B e i s p i e l 22

##### 3-[2-(1-Methyl-2-hexahydroazapinyldenamino)-äthylthio]-indol-2-butendicarboxylat

Eine Lösung von 6,1 g (48 mMol) N-Methylcaprolactam in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird zu einer aus 9,1 g (64 mMol)

609828/0988

Bortrifluorid-Ätherat und 4,45 g (48 mMol) Epichlorhydrin hergestellten Lösung von Triäthylloxonium-fluoborat gegeben, und das Gemisch wird 2 1/2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Sodann wird eine Lösung von 7,7 g (40 mMol) 3-(2-Amino-äthylthio)-indol in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugegeben, und das Gemisch wird 72 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach Zusatz des gleichen Volumens Methylenchlorid wird die Lösung mit 70 ml 1 n Natronlauge, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Danach wird die Lösung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 8,6 g eines orangefarbenen Öls, das sich verfestigt. Das Öl wird mit Fumarsäure in die Titelverbindung überführt. Die erhaltenen weißen Kristalle schmelzen bei 128 bis 130°C.

#### B e i s p i e l 23

##### 3-[2-(1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenamino)-äthylthio]-indol-2-butendicarboxylat

Eine Lösung von 18,9 g (75,3 mMol) 1-[2-(Indol-2-ylthio)-äthyl]-thioharnstoff in 80 ml Aceton wird mit 10,8 g Methyljodid versetzt und 3 1/2 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert. Es hinterbleibt ein orangefarbenes Öl.

13,5 g (35 mMol) dieses Öls werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 3,08 g (35 mMol)

N-Methyl-1,3-diaminopropan versetzt und erhitzt. Nach 1 Stunde und 40 Minuten erreicht die Temperatur 125°C, und das Gemisch wird eine weitere Stunde bei dieser Temperatur erhitzt. Hierauf

609828/0988

2559211

wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Kühlung mit einer Lösung von 2 ml konzentrierter Ammoniaklösung in 25 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden 6,0 g der freien Base als braunes Öl erhalten, das in das Fumarat überführt wird. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol werden gelblich-weiße Kristalle der Titelverbindung vom F. 212 bis 213°C erhalten.

B e i s p i e l 24

2- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylthio-7-indol-saccharinat

Eine Lösung von 25 g (188 mMol) Oxindol in 500 ml wasserfreiem Benzol werden mit 25 g Seesand versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren mit 8,85 g (40 mMol) Phosphorpentasulfid versetzt und 80 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Gemisch abgekühlt, filtriert und der Filtrerrückstand mit 300 ml Benzol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung werden unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 19,0 g (68 % d. Th.) eines gelben Feststoffs, der aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 11,6 g (41 % d. Th.) gelbes kristallines Indolin-2-thion.

Eine Lösung von 26,4 g (0,35 Mol) Chloracetonitril in 200 ml Pyridin wird unter Rühren mit 11,0 g (74 mMol) Indolin-2-thion versetzt. Nach 1 Stunde wird das Pyridin-hydrochlorid abfil-

609828/0988

2559211

triert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein orangefarbenes öliges Produkt. Restliches Pyridin wird als azeotrop siedendes Gemisch mit Wasser abdestilliert. Das Öl wird mit einem Gemisch von Diäthyläther und Wasser extrahiert. Der Ätherextrakt wird zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 13,5 g eines gelblichen Feststoffs, der aus einem Gemisch von Äthylacetat und Cyclohexan unkristallisiert wird. Ausbeute 10,0 g weißes, kristallines Indol-2-ylthioacetonitril vom F. 91,5 bis 92,5°C.

Eine Lösung von 6,9 g (52 mMol) Aluminiumtrichlorid und 1,98 g (52 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 257 ml wasserfreiem Diäthyläther wird mit einer Lösung von 9,8 g (52 mMol) des Acetonitrils in 50 ml wasserfreiem Diäthyläther versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch innerhalb 3 Stunden mit insgesamt 10 g 50prozentiger Natronlauge und 2 ml Wasser versetzt und die erhaltene Lösung 16 Stunden gerührt. Hierauf wird die Ätherlösung von den Feststoffen abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 5,4 g des Produkts. Die Feststoffe werden nach Zusatz von 2,5 ml Wasser und 10 g 50prozentiger Natronlauge nochmals mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit den 5,4 g des Produkts vereinigt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Ausbeute 9,0 g 2-(2-Aminoäthylthio)-indol. Das Amin wird mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diäthyläther in das Hydrochlorid

609828/0988

2559211

überführt und aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 6,4 g kristallines Hydrochlorid.

Eine Lösung von 3,0 g (15 mMol) 2-(2-Aminoäthylthio)-indol in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird zu einer aus 3,42 g (24 mMol) Bortrifluorid-ätherat, 1,69 g (18 mMol) Epichlorhydrin und 1,80 g (18 mMol) N-Methyl-2-pyrrolidinon hergestellten Lösung des Fluoborats in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid gegeben. Die Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach einmal mit 1 n-Natronlauge und zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 3,1 g Rohprodukt, das in das Saccharinat überführt wird. Die cremefarbenen Kristalle schmelzen bei 175 bis 177°C.

#### B e i s p i e l 25

#### 3-[2-(1-Methyl-5-phenyl-2-pyrrolidinylidenamino)-äthylthio]-indol-cyclohexylsulfamat

Eine Lösung von 6,3 g (36 mMol) N-Methyl-5-phenyl-2-pyrrolidinon in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird zu einer Lösung von Triäthylloxoniumfluoborat in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gegeben. Die erhaltene Lösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Sodann wird eine Lösung von 5,75 g (30 mMol) 3-(2-Aminoäthylthio)-indol in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugegeben, und die erhaltene Lösung wird 3 Tage unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Hierauf werden 50 ml Methylenchlorid zugegeben, und die Lösung wird mit 50 ml

609828/0988



1 n Natronlauge, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt die freie Base als viskoses Öl, das in das Cyclohexylsulfamat überführt wird. Die weißen Kristalle der Titelverbindung schmelzen bei 190,5 bis 191,5°C.

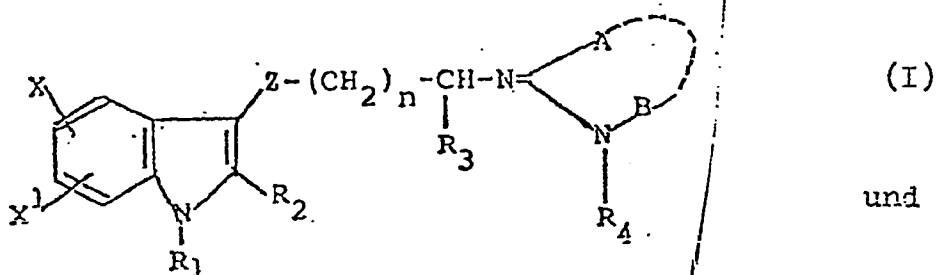
B e i s p i e l 26

Gemäß Beispiel 2, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge Chlorbutyronitril, wird das 3-Indolylthiobutyronitril hergestellt. Sodann wird gemäß Beispiel 7 das 3-Indolylthiobutyronitril in das 3-[(4-Aminobutyl)-thio]-indol-2-butendicarboxylat vom F. 166,5 bis 167,5°C überführt.

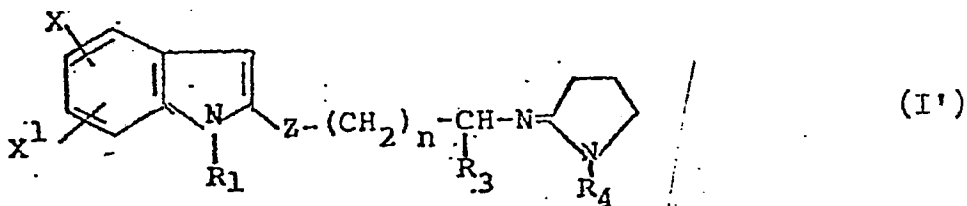
609828/0988

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Substituierte Indole der allgemeinen Formel



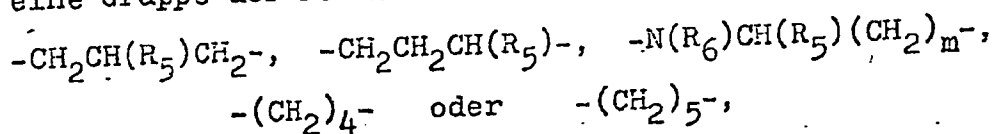
und



in der X und X<sup>1</sup> Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminoreste oder Acylaminoreste bedeuten, jedoch X und X<sup>1</sup> nicht gleichzeitig Acylaminoreste darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest, einen Alkenyl- oder Alkinylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe oder einen heterocyclischen Arylalkylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Arylrest und Z eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen Hydroxyalkyl- oder Alkenylrest, einen Cycloalkylrest oder eine gegebenenfalls

609828/0988

substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, A und B einzeln niedere Alkylreste bedeuten oder A und B zusammen eine Gruppe der Formel



bilden, wobei  $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und  $\text{R}_6$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet,  $m$  den Wert 1 oder 2 hat und wenn  $m$  den Wert 2 hat, der Rest  $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom darstellt, und ihre Salze mit Säuren.

2. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
3. 3- $\sqrt{3}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-propylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
4. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-propylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
5. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -1-methylindol und seine Salze mit Säuren.
6. 5-Methoxy-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
7. 1-Äthyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.

609828/0988

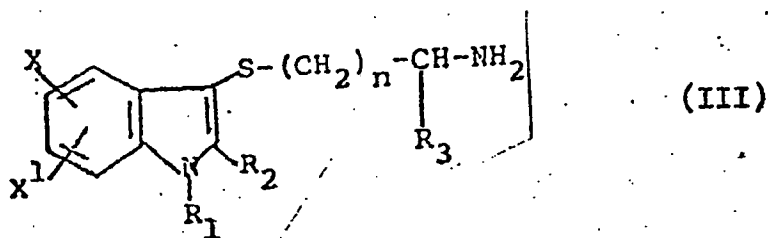
8. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-2-methylindol und seine Salze mit Säuren.
9. 1,2-Dimethyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
10. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-2-phenylindol und seine Salze mit Säuren.
11. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-imidazolinyllamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
12. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylsulfinyl/-indol und seine Salze mit Säuren.
13. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-1-benzylindol und seine Salze mit Säuren.
14. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-1-(2-methoxyäthyl)-indol und seine Salze mit Säuren.
15. 1-Cyclopentyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
16. 1-(2-Furanylmethyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyllidenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.

17. 1-(Cyclopropylmethyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinylden-amino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
18. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -1-(2-propenyl)-indol und seine Salze mit Säuren.
19. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -1-(n-octyl)-indol und seine Salze mit Säuren.
20. 3-{2- $\sqrt{1}$ -(Dimethylamino)-äthylidenamino $\sqrt{7}$ }-indol und seine Salze mit Säuren.
21. 5-Äthyl-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
22. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-4-phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
23. 5-Chlor-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
24. 1-(1-Methyläthyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.
25. 3- $\sqrt{2}$ -(2-Pyrrolidinyldenamino)-äthylthio $\sqrt{7}$ -indol und seine Salze mit Säuren.

609828/0988

26. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidinyldenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
27. 3- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-butylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
28. 1-(2-Methyl-2-propenyl)-3- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-pyrrolidinylden-amino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
29. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-1-propylindol und seine Salze mit Säuren.
30. 3-{2- $\sqrt{1}$ -(2-Propenyl)-2-pyrrolidinyldenamino/-äthylthio}-indol und seine Salze mit Säuren.
31. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-hexahydroazapinyldenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
32. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
33. 2- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.
34. 3- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-5-phenyl-2-pyrrolidinyldenamino)-äthylthio/-indol und seine Salze mit Säuren.

35. 3-(Aminoalkylmercapto)-indole der allgemeinen Formel III



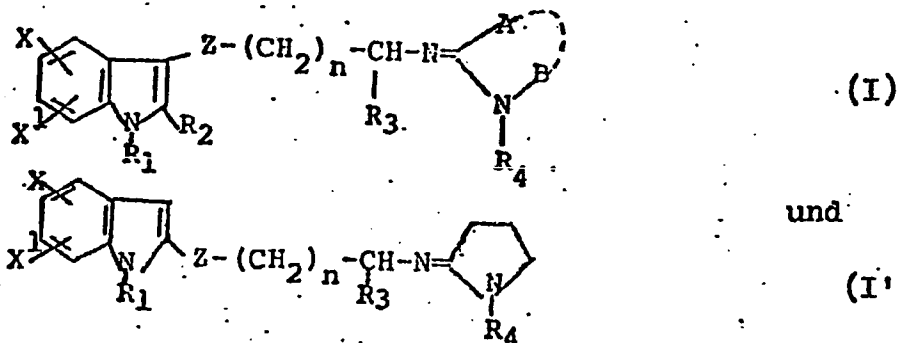
in der X und X<sup>1</sup> Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminoreste oder Acylaminoreste bedeuten, jedoch X und X<sup>1</sup> nicht gleichzeitig Acylaminoreste darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest, einen Alkenyl- oder Alkynylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe oder einen heterocyclischen Arylalkylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Arylrest und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat und mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X und X<sup>1</sup> eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom besitzt, wenn n den Wert 1 hat, und ihre Salze mit Säuren.

36. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 35 und üblichen Trägerstoffen, und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Hilfsstoffen.

609828/0988

2559211

37. Verfahren zur Herstellung substituierter Indole der allgemeinen Formel

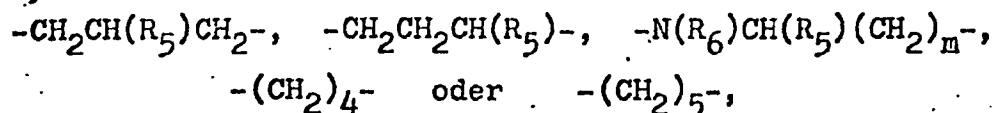


in der X und X<sup>1</sup> Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminoreste oder Acylaminoreste bedeuten, jedoch X und X<sup>1</sup> nicht gleichzeitig Acylaminoreste darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest, einen Alkenyl- oder Alkynylrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe oder einen heterocyclischen Arylalkylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Arylrest und Z eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen Hydroxyalkyl- oder Alkenylrest, einen Cycloalkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt, A und

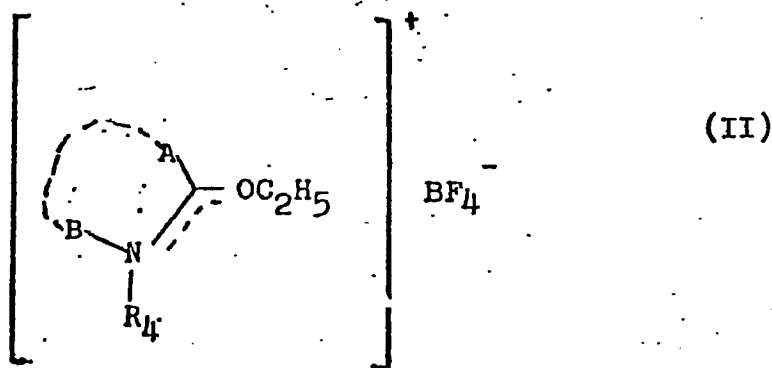
609828/0988



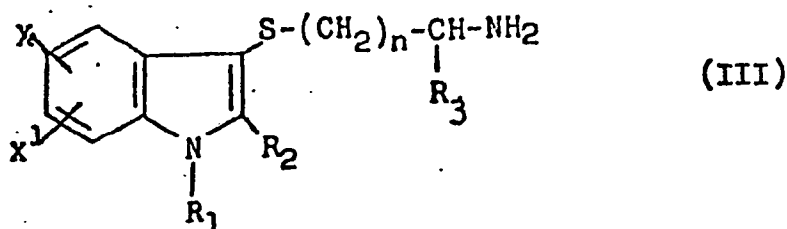
B einzeln niedere Alkylreste bedeuten oder A und B zusammen eine Gruppe der Formel



bilden, wobei  $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe und  $\text{R}_6$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet,  $m$  den Wert 1 oder 2 hat und wenn  $m$  den Wert 2 hat, der Rest  $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom darstellt, und ihren Salzen mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder (a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thiogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt und das erhaltene Fluoborat mit einer Base in die freie Base überführt

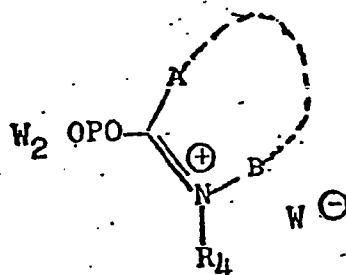
609828/0988

oder

65

2559211

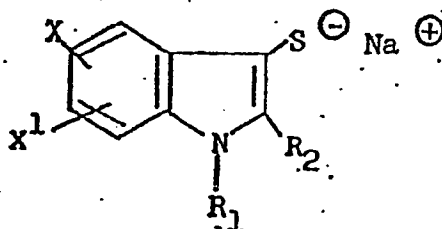
- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thiogruppe bedeutet, die Verbindung der allgemeinen Formel III mit einem geringen molaren Überschuß einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV)

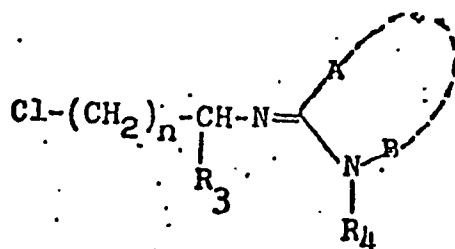
in der W ein Chlor- oder Bromatom darstellt, in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt oder

- (c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thiogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel V



(V)

in wäßrig-alkalischer Lösung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

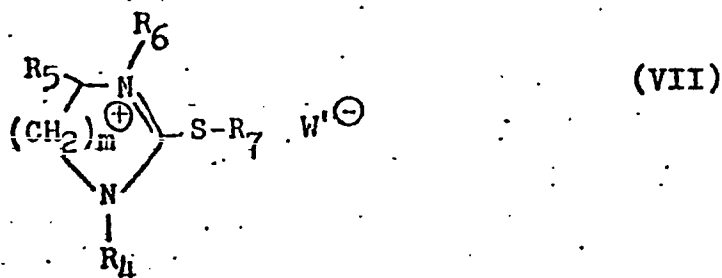


(VI)

609828/0988

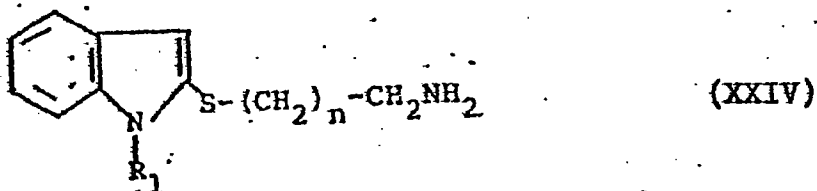
in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt oder 2559211

- (d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Thiogruppe und A--B eine Gruppe der allgemeinen Formel  $-N(R_6)CH(R_5)(CH_2)_m-$  darstellt, die Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der W' ein Halogenidion ist, in einem niederen aliphatischen Alkohol umgesetzt und gegebenenfalls das erhaltene Salz durch Behandlung mit einer Base in die freie Base überführt oder

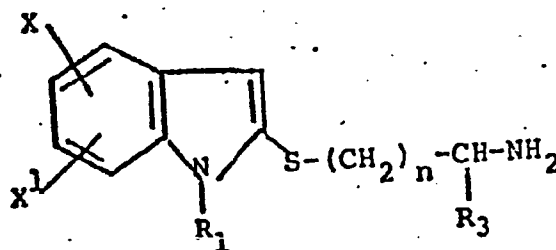
- (e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der Z eine Thiogruppe und R<sub>3</sub>, X und X' Wasserstoffatome darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel XXIV



mit der Verbindung der allgemeinen Formel II in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt und das erhaltene Fluoborat der allgemeinen Formel I' mit einer Base in die freie Base überführt oder

609828/0988

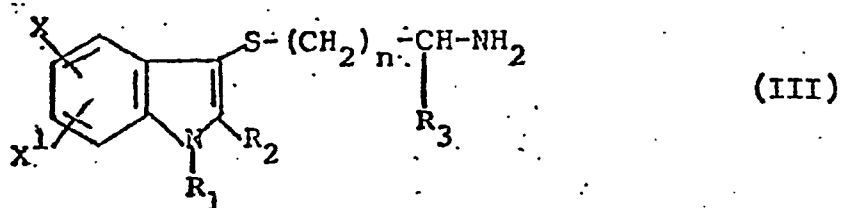
- (f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I', in der Z eine Thiogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel XIVa



(XIVa)

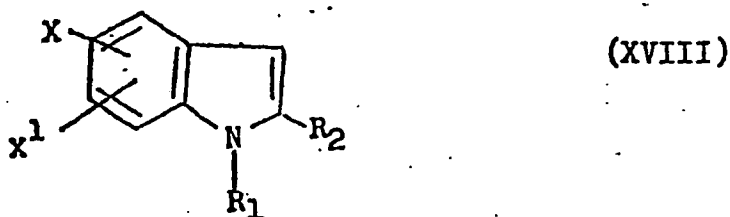
- mit der Verbindung der allgemeinen Formel II in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt und das erhaltene Fluoborat der Verbindung der allgemeinen Formel I' mit einer Base in die freie Base überführt oder
- (g) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z eine Sulfinylgruppe bedeutet, die Verbindung der allgemeinen Formel I oder I', in der Z eine Thiogruppe darstellt, mit Natriummetaperjodat in einem organischen Lösungsmittel oxidiert oder
- (h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und I', in der Z eine Sulfonylgruppe bedeutet, die Verbindung der allgemeinen Formel I oder I', in der Z eine Thio- oder Sulfinylgruppe darstellt, mit Wasserstoffperoxid oder einer Persäure in einem organischen Lösungsmittel oxidiert und gegebenenfalls die nach (a) bis (h) erhaltene Verbindung mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Salz überführt.

38. Verfahren zur Herstellung von 3-(Aminoalkylmercapto)-indolen der allgemeinen Formel III



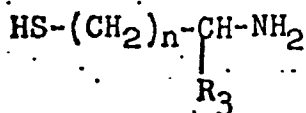
in der X und X<sup>1</sup> Wasserstoff- oder Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylaminoreste oder Acylaminoreste bedeuten, jedoch X und X<sup>1</sup> nicht gleichzeitig Acylaminoreste darstellen, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkyl- oder Alkoxyalkylrest, einen Alkenyl- oder Alkinyrest, einen Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe oder einen heterocyclischen Arylalkylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Phenylalkylgruppe, eine Biphenyl- oder Naphthylgruppe oder einen heterocyclischen Arylrest und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet, n den Wert 1, 2 oder 3 hat und mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X und X<sup>1</sup> eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom besitzt, wenn n den Wert 1 hat, und ihren Salzen mit Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII



609828/0988

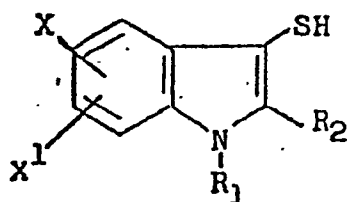
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX



(XIX)

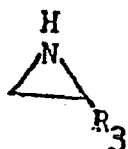
unter Zusatz einer wäßrigen Lösung von Jod oder eines Peroxids als Oxidationsmittel in einem niederen aliphatischen Alkohol als Lösungsmittel und unter Ausschluß von Luft umgesetzt oder

- (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der n den Wert 1 hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

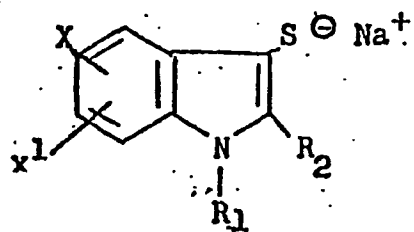
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



(IX)

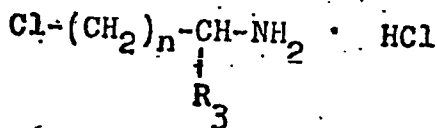
in einem niederen aliphatischen Alkohol als Lösungsmittel umgesetzt oder

- (c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der n den Wert 1 oder 2 hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel V



(V)

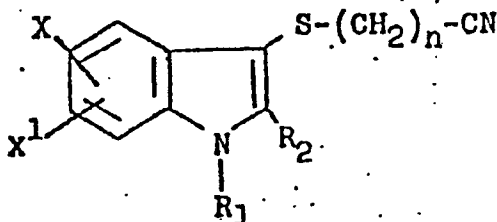
in wäßrig-alkalischem Medium mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X



(X)

umsetzt oder

- (d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III, in der  $\text{R}_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



(XI)

mit einem Reduktionsmittel in einem inerten organischen Lösungsmittel reduziert und gegebenenfalls die gemäß (a) bis (d) erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Salz überführt.

609828/0988

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**